MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE

MEDICAMENTE ROMÂNEȘTI ÎN TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE

EDM

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE ROMÂNEŞTI ÎN TRATAMENTUL BOLILOR INFECŢIOASE

Dr. ALEXANDRU DUMINICĂ MOISESCU
Conferenţiar I.M.F. – Bucureşti
Medic primar şef de secţie

Dr. CONSTANTIN BOCÂRNEA
Şef de lucrări I.M.F. – Bucureşti
Medic primar

Lucrare apărută sub îngrijirea Oficiului Central Farmaceutic

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI • 1981

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : Dr. NICOLAE TOFAN
Tehnoredactor : N. PANAITIDE

Coli tipar : 24,5
Bun de tipar la 26.XI.1980.

Tipărit sub comanda 5090/980
la Întreprinderea poligrafică Bacău,
Strada Eliberării nr. 63.

Lucrarea este tipărită pe hîrtie fabricată
de C.C.H. Călărași.

Scanned with OKEN Scanner

Prefață

Prezenta lucrare se înscrie pe linia acțiunilor pe care Ministerul Sănătății le desfășoară prin Direcția Farmaceutică și a Aparaturii Medicale, pentru informarea și documentarea medicilor. Ea cuprinde două părți, una generală în care se prezintă : generalități, privind boala infecțioasă și mijloacele de tratament, insistîndu-se asupra chimioterapiei și antibioticoterapiei, și elemente de farmacocinetică și farmacoterapie, și o parte specială, în care se prezintă tratamentul principalelor boli infecțioase grupate în 4 capitole : infecții cu spectru polietiologic, infecții respiratorii, infecții digestive și infecții cu poartă de intrare cutanată. La fiecare boală, s-au trecut succint în revistă : definiția, importanța actuală reflectată în legislație, noțiuni de etiologie și epidemiologie, cîteva aspecte clinice și de diagnostic pozitiv și apoi s-au înfățișat pe larg principiile de tratament și practica terapiei cu medicamente, cu referire la medicamentele românești și la cele încadrate în nomenclatorul pe 1979. S-a urmărit o mai bună cunoaștere a produselor industriei noastre de medicamente atît pe plan teoretic farmacologic, cît și în utilizarea lor în patologia infecțioasă, domeniu cu implicații în toate specialitățile medicale.

Cartea se adresează, în primul rînd, absolvenților aflați în pragul unei experiențe clinico-terapeutice, dar și generaliștilor, pediatrilor și în general tuturor celor

Scanned with OKEN Scanner

confruntaţi în teren sau în spital cu diagnosticul şi tratamentul bolilor infecţioase.

Credem că un plus de cultură medicală farmacologică este condiţia unei înţelegeri mai bune a acţiunii medicamentului şi a unei judicioase utilizări.

AUTORII

NOTĂ. **In text, s-a utilizat *denumirea comună internaţională* (D.C.I.) a medicamentelor. Denumirile comerciale sînt scrise între paranteze, cu majusculă la prima literă, iar denumirile comerciale ale medicamentelor româneşti sînt scrise şi cu litere *cursive*.**

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

PARTEA GENERALĂ

GENERALITĂŢI DESPRE BOALA INFECŢIOASĂ. PATOLOGIA INFECŢIOASĂ ACTUALĂ ŞI ÎN PERSPECTIVĂ. MIJLOACELE DE TRATAMENT ÎN BOLILE INFECŢIOASE — DR. *C. BOCÂRNEA* — 9

GENERALITĂŢI DESPRE BOALA INFECŢIOASĂ — 9

Agenţii patogeni — 9

Boala infecţioasă — 15

PATOLOGIA INFECŢIOASĂ ACTUALĂ ŞI ÎN PERSPECTIVĂ — 18

MIJLOACELE DE TRATAMENT ÎN BOLILE INFECŢIOASE — 20

Terapia cu antibiotice şi chimioterapice — 21

Tratamentul specific — 21

Tratamentul chirurgical — 24

Corectarea dezechilibrelor funcţionale — 25

Insuficienţa respiratorie acută — 25

Insuficienţa cardiovasculară acută — 27

Tulburările hidroelectrolitice, dezechilibrul acido-bazic şi insuficienţa renală acută — 32

Stările comatoase — 35

Combaterea inflamaţiei şi a altor mecanisme patogene — 37

Tratamentul simptomatic — 41

Tratamentul de susţinere şi stimulare nespecifică — 43

Repausul şi tratamentul igieno-dietetic — 46

GENERALITĂŢI DESPRE ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE — DR. *C. BOCÂRNEA* — 50

ISTORIC — 50

DEFINIŢIE — 52

CLASIFICARE — 53

ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ A ANTIBIOTICELOR ŞI A CHIMIOTERAPICELOR — 54

FARMACOCINETICA — 56

PRACTICA ANTIBIOTICOTERAPIEI — 57

REACŢIILE ADVERSE LA ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE — 60

PREZENTAREA SUCCINTĂ A FAMILIILOR DE ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE — 67

Betalactaminele — 67

Penicilinele — 67

Peniciline inactivate de penicilinaza stafilococică — 67

Peniciline rezistente la penicilinaza stafilococică — 70

Aminopeniciline — 72

Carbeniciline — 73

Cefalosporinele — 74

Aminoglicozidele sau aminozidele — 75

Polimixinele — 78

Antibiotice şi chimioterapice cu spectru larg — 79

Antibiotice cu spectru îngust şi utilizare limitată — 85

Macrolide — 85

False macrolide — 86

Rifamicine — 86

Antistafilococice de excepţie — 87

Chimioterapice şi antibiotice cu utilizare specială — 87

Chimioterapice şi antibiotice antituberculoase — 87

Substanţe utilizate în infecţiile urinare — 88

„Antiseptice intestinale" — 89

Antifungice — 90

Antivirale — 90

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE FARMACOCINETICĂ ŞI FARMACOTERAPIE — CONF. DR. *AL. DUMINICĂ MOISESCU* — 94
FARMACOCINETICA MEDICAMENTELOR — 94
Administrarea şi absorbţia medicamentelor — 95
Absorbţia digestivă — 95
Absorbţia pe cale parenterală — 98
Distribuirea medicamentelor în organism — 100
Metabolizarea medicamentelor în organism — 102
Eliminarea medicamentelor — 103
FARMACODINAMICA MEDICAMENTELOR (NOŢIUNI GENERALE) — 104
Modalităţi de acţiune a medicamentelor — 104
Factori care influenţează acţiunea medicamentului — 105
Factori care depind de medicament — 105
Factori care depind de organism — 107
Toleranţa şi intoleranţa faţă de medicamente — 108
Reacţii adverse ale medicamentelor — 109
FARMACOLOGIE CLINICĂ SPECIALĂ — 110
Medicaţia sistemului nervos central — 111
Substanţe deprimante ale sistemului nervos central — 111
Substanţe excitante ale sistemului nervos central — 122
Substanţe cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ — 124
Anestezice locale — 130
Histamina şi antihistaminicele — 131
Medicaţia aparatului cardiovascular — 133
Tonicardiace — 133
Antiaritmice — 136
Vasoconstrictoare şi vasodilatatoare — 138
Antihipertensive — 143
Medicaţia bolilor de sînge — 145
Medicaţia aparatului respirator — 155
Analeptice respiratorii — 156
Antitusive — 156
Expectorante — 157
Secretolitice — 158
Bronhodilatatoare — 159
Ceaiuri medicinale — 161
Diuretice — 161
Diuretice xantinice — 162
Diuretice acidifiante — 162
Inhibitori ai anhidrazei carbonice — 162
Diuretice tiazidice — 163
Furosemidul şi acidul etacrinic — 164
Antagonişti ai aldosteronului — 166
Diuretice osmotice — 166
Ceaiuri medicinale diuretice — 166
Medicaţia aparatului digestiv — 167
Substanţe stimulante ale secreţiilor digestive — 167
Coleretice şi colecistokinetice — 168
Substituente ale secreţiilor digestive — 170
Substanţe inhibante ale secreţiilor digestive — 170
Antiacide — 171
Substanţe stimulante ale motilităţii digestive — 173
Substanţe inhibante ale motilităţii digestive — 175
Ceaiuri medicinale — 176
„Antiseptice" intestinale — 177
„Hepatoprotectoare" — 177
Hormonii şi antagonişti ai hormonilor — 178
Hormonii corticosuprarenali — 178
Hormonii tiroidei — 184
Hormonii pancreatici — 186
Hormonii hipofizari — 188
Hormonii sexuali — 189
Antiseptice şi dezinfectante — 192
Halogeni şi compuşi halogenaţi — 193
Substanţe oxidante — 194
Detergenţi — 195
Alte antiseptice şi dezinfectante — 195
Vitamine — 196
Vitamine hidrosolubile — 196
Vitamine liposolubile — 199
Enzime şi antienzime — 201

PARTEA SPECIALĂ

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECŢII CU SPECTRU POLIETIOLOGIC — DR. *C. BOCÂRNEA* — 203
Septicemii — 203
Endocardite — 213
Meningite acute — 215

Scanned with OKEN Scanner

Meningita cerebrospinală epidemică — 217
Alte meningite bacteriene — 220
Meningite fungice şi cu protozoare — 225
Meningite virale — 225
Encefalite acute — 226
Angine, sinuzite, otite, laringite acute — 229
Pneumonii — 235
Infecţii urinare — 243
Infecţii hepatobiliare — 252
Alte infecţii cu spectru polietiologic — 257
Infecţii genitale acute — 257
Infecţii acute ale pielii şi ale ţesutului subcutanat — 259

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECŢII CU POARTĂ DE INTRARE RESPIRATORIE (BOLI INFECŢIOASE AEROGENE) — CONF. DR. *DUMINICĂ MOISESCU* — 264

Scarlatina — 264
Difteria — 267
Tusea convulsivă — 272
Rujeola — 275
Rubeola — 279
Varicela — 281
Herpes zoster — 284
Herpes simplex — 285
Infecţia cu virusul citomegalic — 287
Variola — 288
Vaccina — 293
Mononucleoza infecţioasă — 295
Gripa — 297
Parotidita epidemică (oreionul) — 303

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECŢII CU POARTĂ DE INTRARE DIGESTIVĂ (INFECŢII DIGESTIVE) — DR. *C. BOCÂRNEA* — 306

Enteroviroze (poliomielita, infecţii cu virusuri Coxsackie şi ECHO) — 306
Hepatite acute virale — 312
Infecţii acute digestive (generalităţi) — 325
Febra tifoidă şi paratifoidele — 326
Toxiinfecţii alimentare — 330
Intoxicaţia alimentară cu stafilococ — 333
Botulismul — 334
Dizenteria bacilară — 335
Enterocolite acute infecţioase — 338
Holera — 341

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECŢII CU POARTĂ DE INTRARE TEGUMENTUL ŞI MUCOASELE — CONF. DR. *AL. DUMINICĂ MOISESCU* — 347

Rabia — 347
Tifosul exantematic — 351
Febra Q — 353
Febra butonoasă — 355
Tetanosul — 356
Infecţia cu anaerobi. Gangrena gazoasă — 362
Antraxul — 364
Bruceloza — 366
Tularemia — 369
Pesta — 371
Erizipelul — 373
Listerioza — 374
Leptospirozele — 375
INDEX ALFABETIC PE BOLI ŞI MEDICAMENTE — 378

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA GENERALA

GENERALITĂŢI DESPRE BOALA INFECŢIOASĂ PATOLOGIA INFECŢIOASĂ ACTUALĂ ŞI ÎN PERSPECTIVĂ MIJLOACELE DE TRATAMENT ÎN BOLILE INFECŢIOASE

Generalităţi despre boala infecţioasă

Boala infecţioasă este expresia clinică şi biologică a pătrunderii şi multiplicării în organismul uman a unui agent patogen, în anumite condiţii de mediu. Dialectica trepiedului *agent patogen — gazdă — ambianţă* determină apariţia, evoluţia şi încheierea procesului infecţios la un individ dat. Extinderea în colectivitate, prin caracterul transmisibil al bolii infecţioase, face ca cei trei termeni, în complexă interrelaţie, să devină factori epidemiologici, adică *izvor epidemiogen — masă receptivă — căi de transmitere*. Aceşti factori principali sînt influenţaţi de condiţiile de mediu fizic, geografic-climatic şi social-economic existente.

Atitudinea medicului în bolile infecţioase, mai mult de cît în ori ce altă specialitate, este marcată de implicaţiile sociale ale actului medical, de la diagnostic la tratament. În acest fel, caracterul de urgenţă, pe care îl ia uneori boala infecţioasă prin evoluţia ameninţătoare asupra vieţii celui bolnav, devine urgenţă şi prin (sau mai ales prin) ameninţarea de apariţie şi de extindere în colectivitate a unui proces epidemic, cu toate urmările medicale şi nemedicale posibile.

În cadrul generalităţilor despre boala infecţioasă, se vor prezenta în mod sintetic date despre agentul patogen, despre rezultatul agresiunii acestuia asupra gazdei, caracterele generale ale bolilor infecţioase şi etapele diagnosticului.

Agenţii patogeni

Răspunzători de apariţia bolilor infecţioase, agenţii patogeni fac parte din lumea imensă a microorganismelor ,care există pe sol, în apă, în aer sau în vieţuitoare, cu care stabilesc interrelaţii în cadrul unor variate ecosisteme. Se vor trece în revistă agenţii patogeni, în funcţie de apartenenţa lor la grupuri cu o organizare din ce în ce mai complicată.

1. **Virusuri.** Sînt cele mai simple unităţi vii capabile de reproducere. Au dimensiuni între 20 şi 300 nm, conţinînd un miez de *acid nucleic* de un singur tip (*ADN* în cazul dezoxiribovirusurilor şi *ARN* în cazul ribovirusurilor), purtător al codului genetic şi al însuşirii de infecţiozitate. În jurul acidului nucleic, se

Scanned with OKEN Scanner

află organizat un înveliș proteic sau lipoproteic, denumit *capsidă*, alcătuit din unități, denumite *capsomere*, în număr determinat și aranjate după o simetrie caracteristică. Capsida determină antigenicitatea virală și asigură alipirea și pătrunderea virionului în celula parazitată. Fiind lipsite de enzime, care să le permită preluarea energiei potențiale din substanțele nutritive (sistem Lipmann), virusurile au un parazitism strict intracelular, organizîndu-și reproducerea nu prin fisiuni binare ca bacteriile, ci prin replicarea lor pe seama materialului, energiei și sistemului enzimatic al celulei, în care introduc informația genetică proprie. Clasificarea virusurilor ia drept criterii tipul de acid nucleic, dimensiunea virionului, structura și substructura lui, comportarea față de eter și alte substanțe chimice etc.

Ribovirusurile mici (20—50 nm) cuprind, printre altele, următoarele grupuri :

— *Picornavirusurile* sînt numite astfel pentru dimensiunea lor mică : *pico* (20—30 nm) și pentru prezența de *ARN (rna)*. Acest grup cuprinde enterovirusurile (polio, Coxsackie, ECHO), cu habitat intestinal, și rinovirusurile, agenții guturaiului.

— *Arbovirusurile* (40—50 nm) cuprind peste 200 de tipuri, numite astfel pentru faptul că sînt transmise prin artropode (*arthropodes borne*).

Ribovirusurile mijlocii și mari (70—300 nm) cuprind următoarele grupuri :

— *Reovirusurile* (70—75 nm), cu trei tipuri, produc infecții respiratorii în special la copil (numele arată habitatul *respirator* și faptul că inițial aceste virusuri erau considerate „orfane", fostul tip ECHO 10).

— *Mixovirusurile* (80—200 nm) determină gripa, avînd afinitate pentru mucoproteine *(mixo)*, cu proprietăți hemaglutinante și remarcabila însușire plastică de a-și schimba structura antigenică prin treceri în organismul uman.

— *Paramixovirusurile* (100—300 nm) cuprind virusurile ce produc unele infecții respiratorii, oreionul, rujeola etc.

— *Rabdovirusurile* au o morfologie cilindrică particulară, cu dimensiunea de 60/225 nm ; printre aceste virusuri, se află virusul rabiei și al altor boli virale ale animalelor.

Dezoxiribovirusurile mici (20—50 nm) cuprind și grupurile :

— *Picodnavirusurile* (20—24 nm) produc unele viroze animale.

— *Papovavirusurile* (40—50 nm) cuprind : virusul *pa*pilomei (negii omului), virusul *po*liomei (cauzatori ai unor tumori la animale) și virusul SV 40 (*va*cuolizant) de la maimuță.

Dezoxiribovirusurile mijlocii (70—200 nm) sînt :

— *Adenovirusurile* sau APC-virusurile cuprind multe tipuri, determinînd infecții respiratorii, faringoconjunctivale cu adenopatii sau infecții latente.

— *Herpesvirusurile* (110—200 nm) cuprind printre altele și : virusul herpetic, virusul varicelozosterian, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr etc. Aceste virusuri sînt implicate, ca și precedentele dezoxiribovirusuri, în unele procese tumorale, avînd deseori însușirea de a persista timp îndelungat sub formă latentă în organismul uman.

Dezoxiribovirusurile mari sînt :

— *Poxvirusurile* (230—300 nm) determină variola umană și animală, avînd o rezistență mare în mediul extern, depășită numai de aceea a virusului hepatitei B și a virusului lent, care produce unele cazuri de

Scanned with OKEN Scanner

demenţă (encefalopatia spongiformă Creutzfeldt-Jakob).

Unele virusuri (virusurile hepatitei A şi B, al rubeolei, al choriomeningitei limfocitare etc.) nu au fost clasificate încă, iar alte grupe noi (arenavirusuri, coronavirusuri, oncornavirusuri, tuburnavirusuri etc.) nu au fost incluse în enumerarea de mai sus.

2. **Chlamydia** *(Bedsonia, Neorickettsia, Pararickettsia).* Reprezintă fostul grup al virusurilor mari bazofile *(Miyagawanella)* şi a fost scos dintre virusuri, date fiind caracterele deosebite pe care le au microorganismele cuprinse aci : prezenţa ambilor acizi nucleici, multiplicare prin diviziune binară şi organizare oarecum apropiată de cea a bacteriilor, în ce priveşte structura peretelui celular şi prezenţa unor enzime metabolice. Au o morfologie variată, dimensiuni de 250—400 nm, se colorează ca şi rickettsiile cu coloranţi bazici, se dezvoltă în culturi de celule şi în sacul vitelin al oului embrionat, posedă o endotoxină şi un antigen fixator de complement comun grupului. Parazitismul intracelular este strict ; produc uneori în citoplasmă incluzii mari bazofile. Sînt foarte răspîndite la om, animale, păsări şi au patogenitate variată. Bolile determinate de chlamydii nu sînt frecvente. Printre acestea sînt : psittacoza-ornitoza, boala zgîrieturii de pisică (limforeticuloza benignă de inoculare), boala Nicolas-Favre (limfogranulomatoza venerianã), trahomul, uretritele şi conjunctivitele cu incluzii etc.

3. **Rickettsii.** Sînt microorganisnisme mai mari (300—1 000 nm), ocupînd prin însuşirile morfologice şi biologice o poziţie intermediară între virusuri şi bacterii. De primele le apropie dezvoltarea intracelulară (intracitoplasmică pentru unele, intracitoplasmică şi intranucleară pentru altele, exceptînd *R. quintana,* care se poate dezvolta şi în afara celulelor), iar de bacterii le apropie planul de organizare, echipamentul enzimatic, structura antigenică etc. Cu o singură excepţie, rickettsiile se transmit la om prin vectori (păduche, purice, căpuşe, larve de acarieni) şi produc boli cu exantem, avînd o patogenie şi un tablou clinic asemănător.

R. prowazekii produce tifosul exantematic, în care omul este gazda principală, iar vector este păduchele.

R. quintana produce febra de tranşee avînd aceeaşi gazdă, adică omul şi acelaşi vector.

Celelalte rickettsii dau boli ale animalelor, transmise tot prin vectori, omul infectîndu-se accidental, intrînd în circuitul acestor zoonoze. Astfel, *R. mooseri* produce la om tifosul murin (endemic), gazda naturală este şobolanul, iar vector — puricii acestuia ; *R. rickettsii* produce la om febra pătată a Munţilor Stîncoşi, gazda naturală este reprezentată de diferite rozătoare, iar vector — căpuşele acestora ; *R. conorii* produce la om febra butonoasă, gazda naturală este cîinele, iar vector — căpuşa acestuia ; *R. orientalis* produce la om „scrub typhus“ (tsutsugamushi), gazda este reprezentată de rozătoare sălbatice, iar vector este o larvă de acarian ; *R. akari* produce la om rickettsioza variceliformă, gazda naturală este şoarecele şi vector este larva unei căpuşe. O poziţie deosebită o are *R. burnetii* (denumită pentru aceasta şi *Coxiella burnetii)* cu dimensiuni mai mici, fiind filtrabilă şi cu transmitere pe multiple căi (vectori, digestiv, aerogen) de la un rezervor animal larg către om, care face o boală de regulă fără erupţie, denu-

Scanned with OKEN Scanner

mită febra Q (tifosul pulmonar). În țara noastră, există sau au existat următoarele rickettsioze : tifosul exantematic și recăderea acestuia (boala Brill), febra Q, febra butonoasă și febra de tranșee.

4. **Mycoplasma.** Acest grup cuprinde microorganisme filtrabile de 125—150 nm, foarte pleomorfe, avînd o largă răspîndire la om și animal cu rol patogen sau saprofit. Inițial considerate virusuri și izolate de la cazuri cu pneumonie atipică primară (agentul Eaton), micoplasmele au fost apropiate de microorganismele izolate din peripneumonia bovideelor (PPLO = peripneumonia-lyke organisms), avînd unele din însușirile bacteriilor. Astfel, ele au un metabolism autonom și se pot dezvolta pe medii acelulare îmbogățite. Creșterea lor este inhibată de prezența serurilor imune specifice, ceea ce le apropie de virusuri. Dintre speciile de micoplasme, *M. pneumoniae* și probabil *M. hominis* tip 1 au rol patogen la om, determinînd pneumonii interstițiale și alte tablouri clinice.

5. **Bacterii.** Împreună cu virusurile, bacteriile sînt microorganismele cel mai des implicate în patologia infecțioasă. Ele sînt considerate *plante unicelulare ;* au fost clasificate în ordine, familii, genuri, specii, tipuri și tulpini, în funcție de proprietățile lor morfologice, biochimice, imunochimice și genetice.

Progresele remarcabile obținute în cunoașterea organizării morfologice și biochimice, ca și a fiziologiei bacteriene, au permis mai buna înțelegere a proprietăților lor patogene și a mecanismului de acțiune a substanțelor antibacteriene utilizate în terapia infecțiilor. Ele au permis, de asemenea, răsunătoare realizări în domeniul mai larg al biologiei (chimia acizilor nucleici, genetica și — mai recent — sinteze biochimice dirijate).

Celula bacteriană, cu dimensiuni variind de la 0,3—2—5 μm și cu formele clasice cunoscute (coci, bacili, vibrioni, spirili), are în componența ei un perete celular și un protoplast pe care-l învelește. Peretele celular formează 20—25% din volumul celulei. El asigură prin rigiditatea lui rezistență față de mediul din jur, menținînd forma caracteristică a bacteriei. Structura lui chimică foarte complicată explică diferențierea tinctorială de mult cunoscută (bacterii grampozitive ori gramnegative, acidoalcoolorezistență) și explică, de asemenea, modul de acțiune la acest nivel al unor antibiotice. Pierderea peretelui duce la apariția formelor L, protoplaști de forme variate, similare PPLO, avînd o biologie particulară și un rol patogenic mult discutat într-o vreme.

Protoplastul este mărginit la periferie de o membrană citoplasmică, cu rol de barieră osmotică ; la acest nivel, intervin unele antibiotice.

Citoplasma este structurată în general după planul de organizare al oricărei celule vii, fiind un coloid complex de proteine, lipide, glucide și enzime și avînd un aparat mitocondrial, vacuole și incluzii deutoplasmice. Fără o organizare morfologică evidentă, *aparatul nuclear* conține ambii acizi nucleici, cu rol în păstrarea și transmiterea informației genetice, în multiplicare și în biosintezele proteice intracelulare. Diferitele etape ale sintezei acizilor nucleici și proteinelor sînt tot atîtea locuri în care intervin o serie de antibiotice.

La unele bacterii, există formațiuni situate extraparietal ca : *cilii* (în număr și dispoziție variată, cu rol în mobilitate și cu proprietăți antigenice), *fimbriile* (care asigură aderența

Scanned with OKEN Scanner

la suprafaţa celulelor din organismul infectat, *capsula* (cu structură polipeptidică ori polizaharidică, cu rol în virulenţă, dată fiind relaţia cu fagocitoza) şi stratul mucos.

Sporul apare la unele bacterii *(Bacillus, Clostridium)* ca o formă de rezistenţă, în care procesele vitale devin lente, ceea ce permite o longevitate remarcabilă. Spori datînd de milenii descoperiţi în mumiile egiptene sau în calota gheţurilor polare, au putut germina, refăcînd forma şi însuşirile bacteriei respective. Concentraţia de apă mult scăzută (3—5% faţă de 60—70%, cît este la forma vegetativă) asigură acestei formaţiuni atît rezistenţa, cît şi longevitatea.

După *modul de nutriţie,* bacteriile se împart în autotrofe (capabile să-şi sintetizeze substanţele organice necesare, pornind de la surse anorganice de carbon şi azot şi folosind fie energia solară, fie cea chimică) şi eterotrofe (care au nevoie de surse organice de carbon şi azot). Toate bacteriile implicate în patologie sînt eterotrofe. Creşterea pe medii artificiale este posibilă, în măsura în care în mediu există substanţe nutritive, care convin metabolismului şi echipamentului enzimativ respectiv. Existenţa unor substanţe necesare dezvoltării microbiene (factori de creştere), substanţe ce nu pot fi sintetizate de celula bacteriană, explică mecanismul de acţiune a unor antibiotice, care blochează sau intră în competiţie cu aceste „vitamine microbiene" (acid paraaminobenzoic, acid folic şi folinic, biotina etc.), oprind astfel dezvoltarea bacteriilor.

După felul respiraţiei, bacteriile sînt *aerobe* (la care acceptorul final de hidrogen rezultat din oxidoreducerile în lanţ în prezenţa biocatalizatorilor este oxigenul) şi *anaerobe* (hidrogenul mergînd către alt acceptor decît oxigenul). Importanţa crescîndă a anaerobilor în patologia infecţioasă actuală a sporit atenţia faţă de aceşti germeni, în sensul diagnosticului şi terapiei corespunzătoare.

Mediile de cultură trebuie să conţină substanţe nutritive (sursă de azot, de carbon, factori de creştere şi substanţe minerale), condiţii de aerobioză sau de anaerobioză, o anumită reacţie chimică, o temperatură convenabilă (de obicei 37°) şi să fie sterile. În afara mediilor uzuale, se utilizează medii diferenţiale, care permit recunoaşterea bacteriilor dezvoltate, după modificări de culoare, în raport cu anumite însuşiri biochimice (de ex., mediul cu lactoză şi indicator de pH, care permite recunoaşterea creşterii *E. coli,* care fermentează lactoza în acid lactic); există, de asemenea, medii selective, care permit dezvoltarea cu precădere a unui microorganism, prin stînjenirea altora aflaţi în produsul însămînţat (de ex., mediul cu telurit pentru difteric, geloză sărată pentru stafilococ etc.).

Creşterea germenilor pe medii de cultură interesează nu numai pe bacteriolog, pentru a izola şi identifica specia respectivă, ci şi pe clinician pentru determinarea chimiosensibilităţii *in vitro.* De aceea, *dinamica creşterii şi multiplicării populaţiei bacteriene* trebuie cunoscută. Prima fază de „lag" durează 2 ore, numărul germenilor scade prin autoliză, eliberîndu-se factorii de creştere pentru cei rămaşi, care, — întineriţi — îşi sporesc consumul de oxigen şi încep să se dividă lent. Urmează o perioadă de 8—10 ore de înmulţire activă, „logaritmică", cu mare viteză de multiplicare şi intensificarea metabolismului. În continuare, timp de 5—6 ore survine o fază staţionară,

Scanned with OKEN Scanner

în care numărul germenilor rămîne constant prin echilibrarea ratei de multiplicare cu rata de dezintegrare ; în acest timp, predomină catabolismul şi apar unele modificări morfologice şi tinctoriale. În ultima perioadă, faza de declin, numărul germenilor scade continuu pînă la autosterilizare. Dinamica creşterii pe medii nu este aceeaşi pentru toate bacteriile, fiind legată de durata medie de viaţă a unei generaţii (pentru bacilul Koch, mult mai mare).

Condiţiile de trai ale bacteriilor în organismul animal şi uman sînt determinate de relaţiile care se stabilesc cu microorganismele asociate (bacterii, fungi, virusuri) şi de răspunsul macroorganismului invadat. Relaţiile pot fi de *simbioză,* în care beneficiile sînt reciproce, de *comensalism,* în care asocierea este indiferentă, şi de *parazitism,* în care dezvoltarea se face în dauna gazdei. Atunci cînd apar modificări patologice este vorba de patogenitate.

Însuşirile patogene ţin de specia bacteriană şi se traduc prin : *infecţiozitate* (trecerea cu uşurinţă de la o gazdă la alta) ; *putere invazivă* (capacitatea de răspîndire din aproape în aproape, regională sau generală, a agenţilor patogeni, odată pătrunşi în organism), *toxigeneză* (capacitate de a produce fie exotoxina, ca în cazul germenilor grampozitivi : difteric, tetanic, botulinic, stafilococ enterotoxigen, fie endotoxine, ca în cazul celor gramnegativi) ; *virulenţă* (capacitatea de a produce o boală severă, aceasta fiind o însumare a însuşirilor precedente, la care se adaugă viteza de multiplicare, asocieri de germeni etc.). Patogenitatea, deşi un atribut al speciei sau tulpinii bacteriene, în raport cu echipamentul şi însuşirile ei agresive, este influenţată de factori care ţin de gazdă şi de mediu. Astfel, în condiţii precare de rezistenţă, agenţi de regulă nepatogeni, cu habitat în flora normală a corpului, pe piele ori pe mucoase, pot determina boli infecţioase uneori foarte severe. Aceşti *germeni condiţionat patogeni* creează de obicei probleme grele de tratament.

Dat fiind modul schematic, în care a fost descris agentul patogen bacterian, nu este necesară prezentarea unei clasificări ştiinţifice şi actuale a principalelor specii patogene. Din punct de vedere practic, pentru clinician, în aprecierea rolului patogen şi identificarea unui microb izolat de la bolnav au importanţă caracterele morfologice şi tinctoriale, caracterul coloniilor, cîteva însuşiri biochimice şi mai rar identificarea serologică sau prin inoculare la animale. Important este şi locul unde a fost izolat agentul (*Esch. coli* este nelipsit în colonul normal, uneori este prezent şi pe suprafaţa unor mucoase, însă izolarea lui din sînge, L.C.R., bilă ori empieme îi conferă în aceste condiţii un caracter patogenic cert). Semnificaţia patogenă a unui microorganism izolat de la bolnav nu este decisă de numele corect şi laborios stabilit al acestui agresor, ci de judecarea clinică complexă a interrelaţiei microorganism — macroorganism — mediu.

6. **Fungi patogeni.** Dintre cele cîteva mii de specii de fungi, numai cîteva zeci sînt patogene sau condiţionat patogene pentru om. Printre acestea sînt : *Candida, Geotrichum, Histoplasma, Criptococcus neoformans (Torula histolytica), Nocardia, Aspergillus, Actinomyces* etc. Majoritatea tablourilor clinice se referă la micoze superficiale (ale pielii şi mucoaselor), existînd însă şi micoze viscerale sau sistemice, care apar în funcţie de caracterele patogene ale unor specii, dar mai ales ca urmare

Scanned with OKEN Scanner

a unor dezechilibre în flora saprofită (survenite prin antibioticoterapie), în condiţii precare de rezistenţă a organismului.

Creşterea incidenţei infecţiilor cu unii fungi şi severitate mare a unor entităţi clinice au făcut să se acorde mai multă atenţie în ultima vreme micologiei medicale. De altfel, nu trebuie să se uite că realizările obţinute în antibioticoterapie au fost posibile prin cunoaşterea aprofundată a însuşirilor biologice ale fungilor.

7. **Protozoare patogene.** Acestea sînt implicate în afecţiuni cu mare răspîndire pe întinse suprafeţe ale globului *(Plasmodium, Leishmania, Trypanosoma, Entamoeba histolytica).* Cu mare incidenţă, însă fără a fi răspunzătoare de boli severe sînt şi flagelatele : *Trichomonas* şi *Giardia* (Lamblia).

8. **Metazoare** (vieţuitoare animale pluricelulare). În primul rînd, sînt reprezentanţi ai clasei viermilor cu rol în patologie, fiind agenţi ai unor parazitoze foarte răspîndite pe întreg pămîntul, sau numai în arii tropicale. Înscrierea metazoarelor în lista agenţilor patogeni este desigur discutabilă, nefiind vorba de microorganisme. Însuşirile agresive, conflictul cu gazda parazitată, patogenia, simptomatologia şi tratamentul acestor parazitoze au particularităţi care le îndepărtează de patologia infecţioasă *(infestare* nu infecţie).

Boala infecţioasă

Raportul care se stabileşte între microorganismele enumerate mai sus şi omul-gazdă este un proces dinamic, care apare încă de la naştere şi se modifică neîncetat, avînd diferite rezultate.

Însuşirilor patogene ale microorganismelor, organismul uman le opune rezistenţă, care poate fi generală (nespecifică) şi specifică, adică îndreptată către un anumit agent patogen.

Integritatea anatomică a tegumentelor şi a mucoaselor, curăţirea exfoliativă prin multiplicări celulare, pH-ul, intervenţia cililor, a secreţiilor mucoase, a lizozimului (enzimă cu însuşiri bactericide), sînt tot atîtea mijloace de apărare. La acestea, se adaugă tocmai existenţa unei microflore saprofite normale, care se opune unei noi concurenţe. Odată pătrunşi dincolo de bariera ectodermică, germenii sînt întîmpinaţi cu alte mecanisme nespecifice : intervenţia micro- şi macrofagelor, bariera biochimică a inflamaţiei, interferonul (proteină rezultată din agresiunea virală căreia însă i se opune), mijloacele de apărare ale sîngelui (complement, properdină, ß-lizină etc). Starea de sănătate, cu funcţionarea şi integritatea normală a ţesuturilor şi organelor, echilibrul neuroendocrin şi psihic alcătuiesc cadrul general şi condiţia unei rezistenţe eficiente. Rezistenţa specifică este datorată umoral anticorpilor (care apar natural prin boală sau artificial prin imunizări) şi celular imunocitelor. Aparatul imun, cu o importanţă biologică care depăşeşte capitolul patologiei infecţioase, intervine hotărîtor în rezolvarea conflictului cu microorganismele. Deprimarea sau suprimarea lui este condiţia favorizantă a proceselor infecţioase severe ori (şi) determinate de agenţi oportunişti deveniţi patogeni. Stimularea şi modularea lui au fost şi au revenit în atenţia terapeuţilor.

Infecţia, ca rezultat al pătrunderii şi multiplicării unui microorganism, nu este totdeauna urmată de boală. Există astfel *infecţia inaparentă,* pe care în absenţa oricărui semn clinic numai modificările biologice relevate

Scanned with OKEN Scanner

prin examene de laborator o atestă. În acest fel, se realizează imunitatea naturală față de unele boli, care nu figurează în antecedentele personale. *Infecția latentă* este de asemenea asimptomatică, însă are potențialul unor manifestări clinice ca rezultat al dereglării unui echilibru stabilit între gazdă și microorganisme, devenite pentru mult timp inofensive. Este cazul infecției herpetice și a altora, de cauză virală, rickettsiană sau bacteriană.

Boala infecțioasă apare atunci cînd infecția produce manifestări clinice. Acestea sînt expresia unor alterări în integritatea morfofuncțională a organismului, în raport cu localizarea și însușirile patogene ale agentului patogen ; de asemenea, ele sînt expresia reacțiilor organismului față de infecție (inflamație, alergie, autosensibilizare).

În dinamica procesului infecțios, se recunoaște o *poartă de intrare* (tegumentele, mucoasa căilor aeriene, digestive sau genitale, sîngele prin vectori ori alte mecanisme, ca în hepatita virală tip B) ; la nivelul acesteia, pot să apară modificări (ca în cazul infecțiilor localizate sau a acelor cu „șancru de inoculare") sau pot să nu apară modificări (ca de ex., în majoritatea infecțiilor respiratorii). După ce a avut loc pătrunderea agentului patogen, urmează perioada de *incubație*, de durata variabilă, lipsită de manifestări clinice, timp în care germenii se multiplică, se răspîndesc în organism și își dezvoltă însușirile patogene.

Infecția poate fi *locală*, însă deseori apar și manifestări clinice generale (febră, frison în erizipel ; manifestări toxice în scarlatină, difterie sau tetanos etc.).

Infecția *generală* poate evolua ca o boală ciclică sau aciclică. În boala *ciclică*, există o evoluție (ca un ciclu) previzibilă, încadrată pe un anumit model clinic și biologic. În boala *aciclică* (septicemie, endocardită bacteriană) evoluția este neregulată, imprevizibilă, de obicei severă, depășind posibilitățile de imunizare ale organismului.

Manifestările clinice, care apar în bolile infecțioase, au la bază diverse *mecanisme patogene ;* către acestea se îndreaptă acțiunea unor mijloace terapeutice. Astfel, sînt tulburările antrenate în echilibrul hidroelectrolitic (ca în toxiinfecțiile alimentare și în infecțiile enterale), care necesită o promptă corectare, fără de care viața poate fi amenințată. Alte tulburări umorale, ca acelea survenite prin afectarea bunei funcționări a aparatului respirator, cardiovascular, emonctoriului renal etc., de asemenea, domină tabloul clinic și impun tot atîtea urgențe terapeutice. Prezența reacțiilor inflamatorii puternice, cu depunerea de fibrină, mucus, false membrane (ca în crupul difteric și în alte laringite obstructive) impun rapide măsuri antiinflamatorii. Din cele arătate mai sus, se desprinde faptul că de multe ori pe prim plan în tratamentul unor boli infecțioase se situează nu terapia etiologică îndreptată împotriva agentului patogen, ci terapia patogenă, de corectare a unor dezechilibre grave, antrenate de procesul infecțios. Alte manifestări clinice din bolile infecțioase pot fi determinate de toxinele eliberate de agentul patogen. Manifestările alergice și cele de autosensibilizare (ca cele din boala poststreptococică) constituie alt grup de simptome și semne clinice.

Diagnosticul bolilor infecțioase se bazează pe informațiile epidemiologice, clinice și de laborator, obținute de la bolnav.

Scanned with OKEN Scanner

Datele *epidemiologice* se referă la contacte apropiate (în funcţie de durata de incubaţie) cu persoane sau animale suspecte ; la izbucniri similare de boală, la subiecţi expuşi unor condiţii similare (de alimentaţie, de profesiune etc.).

Datele *clinice* se bazează pe o anamneză completă şi pe un examen clinic de asemenea complet, după specificul bolilor infecţioase ; culegerea semnelor şi simptomelor, înmănuncherea lor în sindroame şi sinteza lor într-un diagnostic, necesită — pe lîngă spirit de observaţie — şi discernămînt şi experienţă.

Datele de *laborator* şi cele *paraclinice* completează uneori hotărîtor diagnosticul. Pentru cunoaşterea terenului, pe care evoluează boala respectivă, se fac examene curente privind morfologia sîngelui, urina, V.S.H. etc., analize care uneori aduc informaţii sugestive şi pentru diagnostic. Examenele de laborator specifice, îndreptate către agentul patogen se pot grupa în :

— analize pentru izolarea şi identificarea agentului patogen şi a produselor lui (antigen, toxine) ;

— examene imunologice („serologice") efectuate în dinamică, pentru decelarea anticorpilor faţă de antigenele microorganismului patogen ;

— testarea alergiei prin intradermoreacţii ;

— decelarea unor modificări celulare (citodiagnostic), tisulare şi de organ (biopsii) şi anatomice (de ex., radiologice, scintigrafice, ecografice şi endoscopice), care uneori sugerează sau chiar precizează diagnosticul (de ex., rinocitodiagnostic în gripă, citodiagnostic în varicelă, herpes, zona şi în rujeolă, decelarea foliculului tuberculos în biopsii de ganglion limfatic şi de ficat, modificările din dizenterie evidenţiate prin rectoscopie etc.).

Odată edificat prin datele epidemiologice, clinice şi de laborator, diagnosticul de boală infecţioasă trebuie precizat în ce priveşte *forma clinică* şi *etapa bolii,* pentru a beneficia de tratament adecvat. Uneori, este de primă importanţă *stabilirea etiologiei,* ca în cazul septicemiei, meningitei bacteriene, pneumoniei, infecţiei urinare etc., boli cu etiologii variate, în funcţie de care se alege tratamentul eficient. Alteori, precizarea etiologiei nu ajută cu nimic tratamentul, ca în cazul virozelor respiratorii, meningitelor virale etc., în care diagnosticul de localizare şi stabilirea unei etiologii virale (indiferent de specia în cauză) sînt suficiente pentru o terapie corespunzătoare.

Clasificarea bolilor infecţioase se poate face după *agentul patogen* (viroze, rickettsioze, micoze etc.), însă se ştie că un acelaşi agent patogen poate determina multiple tablouri clinice (de ex., stafilococul poate produce o gamă variată de îmbolnăviri, de la furuncul pînă la septicemie ori enterită holeriformă postantibiotice), după cum aceeaşi boală recunoaşte variate etiologii (infecţia urinară, meningita, pneumonia etc.). Poate ţine seama de *legislaţie,* împărţirea făcîndu-se în boli de internare obligatorie, boli de declarare obligatorie (nominală sau numeric), boli cu tratament obligatoriu *. Pentru prezentarea terapiei cu medicamente, scopul acestei cărţi, *criteriul alfabetic* ar putea fi luat în considerare (prezentarea utilizată de M. G. Balş în „Terapia Infecţiei"). Vom folosi *clasificarea epidemiolo-*

* Ordinul Ministrului Sănătăţii nr. 638 din 29. XII. 1978.

Scanned with OKEN Scanner

gică, după poarta de intrare a agentului patogen (deşi există agenţi patogeni cu mai multe porţi de intrare), fiind cea mai utilizată în manualele de boli infecţioase (ca şi în „Boli infecţioase" de M. Voiculescu). Astfel, după un prim capitol, rezervat bolilor infecţioase cu spectru polietiologic, vor urma grupate bolile aerogene (cu poartă de intrare respiratorie), bolile digestive (cu poartă de intrare tractul digestiv) şi bolile cu poartă de intrare tegumentele şi mucoasele.

Patologia infecţioasă actuală şi în perspectivă

După cum la nivelul unui individ, boala infecţioasă constituie un proces dinamic în continuă transformare, rezultată din modificările termenilor implicaţi (agent patogen-gazdă-condiţii de mediu), cu atît mai mult la nivelul colectivităţilor, în decursul istoriei, patologia infecţioasă s-a manifestat ca un proces dinamic în continuă transformare. Astfel, bolile infecţioase actuale nu mai seamănă cu cele care cu veacuri în urmă „decimau" popoarele, hotărînd într-un fel istoria şi nu vor mai semăna cu cele întrevăzute în perspectivă.

În trecut, erau mai frecvente bolile specifice, dominate de agresivitatea agentului patogen (variolă, scarlatină, difterie, holeră, pestă etc.), a cărui rapidă propagare în masa receptivă era stînjenită numai de lipsa căilor de comunicaţie şi a contactului între popoare, şi de epuizarea masei receptive prin decese sau prin imunizare naturală în urma trecerii prin boală. Există un anumit echilibru instabil între micro- şi macroorganisme, iar în cadrul microorganismelor patogene prevalau bacteriile asupra virusurilor şi fungilor. Dintre piogeni, streptococul era pe prim loc ca agresivitate, iar în infecţiile pulmonare pneumococul domina şi prin severitate şi prin incidenţă. Condiţiile de viaţă şi de muncă, de alimentaţie, lipsa unor deprinderi igienice, necunoaşterea cauzelor şi a modului de transmitere a bolilor contagioase, alcătuiau, într-un tot, mediul extern, ambianţa, care forma cadrul conflictului agent patogen-gazdă.

De-a lungul timpului, în special în ultimul secol, au intervenit modificări în mediul înconjurător : condiţii economico-sociale noi, igienă personală şi comunală, condiţii de muncă şi de viaţă, cu confort sporit şi cu înlăturarea unor noxe etc. Dezvoltarea ştiinţelor şi a tehnologiei, progresul cunoştinţelor medicale au creat o altă calitate cadrului în care se desfăşoară conflictul agent patogen-macroorganism. S-au introdus măsuri de antispesie şi asepsie, mijloace de imunizare pasivă ori activă, aplicate pe plan general sau în condiţii speciale de expunere, s-a putut interveni pentru stimularea mijloacelor de apărare a organismului faţă de infecţii şi, în general, pentru creşterea potenţialului biologic, toate acestea permiţînd o prevenire sau o atenuare a bolilor infecţioase, prin perfecţionarea gazdei în răspunsul ei la agresiunea infecţioasă. Rezultate deosebite s-au realizat în obţinerea unui arsenal terapeutic antibacterian prin substanţe antibiotice şi chimioterapice. Prin aceste mari transformări, survenite la nivelul celor trei termeni ai infecţiei, s-a ajuns la patologia infecţioasă actuală. S-au obţinut succese răsunătoare în stăvilirea, chiar eradicarea unor boli specifice, altădată pustiitoare (recenta eradicare a variolei, eradicarea mai

Scanned with OKEN Scanner

veche a difteriei, scăderea impresionantă a incidenței tetanosului și a multor altor boli infectocontagioase). A scăzut apreciabil indicele de mortalitate în unele boli, deși nu s-a putut reduce incidența lor (dizenteria, infecția meningococică, infecțiile streptococice etc.). A fost transformată infecția cu virus poliomielitic dintr-o boală paralitică, de temut, într-o infecție inaparentă, intestinală, imunizantă, dirijată. A scăzut pînă aproape de eradicare incidența unor boli transmise prin vectori (rickettioze, malarie), însă nu pe cuprinsul întregului glob, existînd zone întinse cu țări subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, în care principala cauză de mortalitate continuă să fie bolile infecțioase și parazitare. S-a stabilit un nou echilibru între macroorganisme și agentul patogen în noile condiții de mediu și de dezvoltare a nivelului de civilizație și cultură. Au apărut însă aspecte noi, ca posibilitățile rapide și intense de comunicație și de contact între toate popoarele lumii, care favorizează apariția cazurilor sporadice sau epidemiilor „de import", ceea ce a impus măsuri antiepidemice și de profilaxie pe scară mondială, sub egida O.M.S. A crescut durata medie de viață, ajungînd aproape să se dubleze, ceea ce a antrenat o altă patologie, morbiditate și mortalitate, în ce privește infecțiile ; se știe că rezistența vîrstnicilor este mai redusă. Succesele terapiei intensive și ale noilor mijloace de tratament au acumulat un grup special de organisme cu susceptibilitate crescută față de infecții cu germeni condiționat-patogeni (iradiați, imunodeprimați etc.). Uzul și abuzul de antibiotice au contribuit, pe lîngă răsunătoarele succese din terapia infecțiilor, la stabilirea unui alt echilibru între microorganismele patogene. A scăzut numărul infecțiilor bacteriene, nu însă și cel al virozelor (hepatite virale, gripa și alte viroze respiratorii etc.). Implicarea în procese oncogene a unor grupe de virusuri (picodna-, papova-, adeno- și herpesvirusurile) și descoperirea unor infecții virale lente și de durată, constituie aspecte noi ale patologiei infecțioase actuale cu perspective imprevizibile deocamdată. S-au selectat alte specii bacteriene, mai bine echipate enzimatic, care domină tablourile clinice, dacă nu întotdeauna prin incidență, cel mai adesea prin severitate (bacili gramnegativi, stafilococ, anaerobi etc.). Dezvoltarea alimentației publice și a preparatelor conservate a dus la creșterea incidenței toxiinfecțiilor alimentare, ceea ce a impus riguroase măsuri de control și de igienă alimentară. Recentele recrudescențe în bolile venerice și în unele parazitoze cutanate (scabia) reflectă, pe de o parte, aspecte noi în mentalitatea și deprinderile oamenilor și, pe de altă parte, reversul mecanizării comode, însă cu neglijarea dezinfecției termice în igienizarea rufăriei.

Infecțiile intraspitalicești, determinate de germeni de spital rezistenți la antibiotice, fără să mai aibe rezonanța tablourilor clinice din epoca prelisteriană *(pourriture des hôpitaux)*, creează mari probleme terapeutice și impune programe speciale de prevenire și combatere.

Circulația virusului hepatitei B în unitățile medico-sanitare de toate profilurile, ținînd seama de rezervorul imens de purtători de virus mereu în creștere (apreciat la peste 160 000 000 pe tot globul), creează probleme tot atît de complicate de profilaxie, care nu au primit peste tot atenția cuvenită.

Scanned with OKEN Scanner

Profilul bolilor infecţioase în perspectivă este greu de anticipat. Pentru stăvilirea bolilor virale este de aşteptat ca, alături de obţinerea de noi vaccinuri purificate şi cu înaltă eficienţă în profilaxie, să apară chimioterapice antivirale active. Sînt de aşteptat progrese în combaterea rezervorului animal şi a vectorilor transmiţători ai antropozoonozelor. De asemenea, se vor produce noi substanţe antibacteriene, pe măsura dobîndirii rezistenţei la cele anterior utilizate. Este sigur că se vor obţine progrese în înţelegerea mecanismelor intime, care se declanşează în cursul agresiunii cauzate de agenţii patogeni şi, ca o consecinţă, posibilitatea unor intervenţii terapeutice active de stimulare sau de modulare a rezistenţei la infecţie.

Este greu de anticipat pînă la ce schimbări se va ajunge în ambianţa umanităţii de mîine (poluarea mediului cu noxe fizico-chimice, modificarea nesăbuită a ecosistemelor, iradierea, deficitul de surse energetice) şi care va fi noul cadru de desfăşurare a conflictului agent patogen-gazdă. Este greu de prevăzut cum va evolua intervenţia agenţilor patogeni virali în tulburarea genetică a celulelor-gazdă, cu antrenarea unor mutaţii oncogene sau a unor modificări de structură şi, în consecinţă, declanşarea unor boli autoîntreţinute (boli de colagen).

„Din cele expuse asupra situaţiei actuale a bolilor infecţioase şi a tendinţei, care se desprinde din partea acestora, rezultă cît de prematură şi de nerealistă este concepţia asupra dispariţiei bolilor infecţioase sau cel puţin a desconsiderării lor ca o problemă depăşită de altele mai importante“ (M. Voiculescu).

Mijloacele de tratament în bolile infecţioase

Tratamentul bolii infecţioase vizează cei trei termeni implicaţi în procesul infecţios.

Combaterea agentului patogen se face prin terapie etiologică : antibiotice şi chimioterapice, tratament specific cu produse biologice, evacuarea colecţiilor purulente şi asanarea lor chirurgicală.

Tratamentul macroorganismului-gazdă urmăreşte urgenta corectare a dezechilibrelor funcţionale grave, ameninţătoare de viaţă (insuficienţa respiratorie, cardiocirculatorie, renală etc.), combaterea inflamaţiei şi a altor mecanisme patogene, a simptomelor generatoare de suferinţe (durere, tuse, febră, agitaţie psihică etc.) şi susţinerea organismului prin dietă adecvată şi stimularea nespecifică. Odată cu terminarea bolii şi intrarea în convalescenţă, intervin măsurile de recuperare pentru deplina restabilire a stării de sănătate şi a capacităţii de muncă.

Intervenţia asupra celui de-al treilea termen, *condiţiile de mediu*, se referă la crearea unui microclimat corespunzător, cu condiţii favorabile de confort material şi psihic, cu eliminarea noxelor nozocomiale şi menţinerea unei igiene riguroase a tegumentelor şi mucoaselor. Asigurarea corectă a „micilor îngrijiri“ în cazul bolnavilor gravi (comatoşi, lipsiţi de autocontrol) constituie deseori cel mai important act terapeutic, hotărîtor în salvarea lor.

În terapia antiinfecţioasă, trebuie să se ţină seama de caracterul de urgenţă pe care-l poate avea boala infectocontagioasă ; urgenţele se referă atît la evoluţia ameninţătoare de viaţă, cît şi la implicaţiile epidemio-

Scanned with OKEN Scanner

logice ale bolii. Aplicarea cît mai precoce a tratamentului asigură atît vindecarea rapidă şi fără urmări a bolii, cît şi prevenirea transmiterii infecţiei la contacţi. Ca şi în celelalte specialităţi medicale, şi în patologia infecţioasă este necesară colaborarea multidisciplinară pentru un tratament corect (chirurg, reanimator, specialist O.R.L., medic de laborator clinic etc.).

În cadrul generalităţilor despre terapia bolilor infecţioase, se vor prezenta pe scurt mijloacele de tratament utilizate.

Terapia cu antibiotice şi chimioterapice

Antibioticoterapia şi chimioterapia urmăresc oprirea dezvoltării şi distrugerea (pe cît se poate) a agentului patogen cauzal al bolii infecţioase. Dată fiind însemnătatea acestui mijloc terapeutic, mai ales în infecţiile bacteriene, va fi prezentat într-un capitol separat.

Tratamentul specific

Agentul patogen şi toxinele lui mai pot fi combătute pe calea imunităţii specifice, fie prin livrare de anticorpi gata formaţi (imunoterapie pasivă), fie prin stimularea formării lor de către bolnav (imunoterapie activă).

Imunizarea pasivă se obţine prin produse biologice, ca : seruri imune eterologe (obţinute de obicei de la cal) ; imunoglobuline umane normale (obţinute de la donatori normali) şi imunoglobuline umane specifice (obţinute de la donatori imunizaţi activ faţă de o anumită boală).

Serurile eterologe au acţiune antitoxică (serul antidifteric, antitetanic, antibotulinic **, antigangrenos polivalent, antiperfringens), sau acţiune antimicrobiană (serul anticărbunos şi antimeningococic) sau acţiune mixtă (serul antidizenteric, antistreptococic, antistafilococic). În afară de serurile antitoxice (denumite şi antitoxine) şi de serul antirabic (cu acţiune antivirală), celelalte seruri se utilizează mult mai rar. Neajunsul principal al acestor seruri imune este proveniența lor eterologă ; din această cauză, ele au fost ameliorate prin purificări (precipitare, digestie cu fermenţi proteolitici, electroforeză preparativă), care aduc pe lîngă îndepărtarea alergenelor nedorite şi o concentrare în anticorpi de 8—10 ori, deci mai puţine reacţii adverse şi mai multă eficienţă. Utilizarea în terapeutică a serurilor imune eterologe, deşi mult restrînsă

TABELUL I

SERURI IMUNE ETEROLOGE PRODUSE IN ŢARA NOASTRĂ DE INSTITUTUL CANTACUZINO (BUCUREŞTI)

Denumirea produsului	U.I. pe fiolă
Ser antidifteric purificat şi concentrat	20 000
Ser antitetanic purificat şi concentrat	1 500 şi 20 000
Ser antirabic purificat şi concentrat	500 şi 1500
Ser antigangrenos polivalent purificat şi concentrat	
Ser antiperfringens purificat şi concentrat	
Ser anticărbunos *	
Ser antidizenteric *	
Ser antimeningococic polivalent *	
Ser antistafilococic purificat şi concentrat *	

* Se livrează numai pe bază de comenzi speciale.

** Serul antibotulinic, folosit în ţara noastră, este produs de Institutul Pasteur (Franţa).

Scanned with OKEN Scanner

de progresele obținute în chimioterapia antibacteriană, și-a păstrat prima indicație majoră în : difterie, tetanos, botulism, gangrena gazoasă, în care gravitatea bolii este determinată de toxinele eliberate.

Deoarece efectul antitoxic al serurilor imune se exercită numai asupra toxinei circulante, cea fixată pe substrat rămînînd de regulă în afara acțiunii antitoxinei, administrarea trebuie făcută cît mai precoce. Aceasta este valabil în special în difterie, unde este indicată abordarea căii intravenoase, pentru a se obține efect foarte rapid. Oricît de purificat ar fi, serul eterolog trebuie administrat cu grijă, pentru evitarea unor reacții de sensibilizare. În acest scop, se face o anamneză atentă, pentru recunoașterea unui teren alergic. Se face testarea sensibilității, prin injectarea intradermică a 0,2 ml dintr-o diluție, care în funcție de situație, poate fi între 1/1 000 și 1/100 000. În funcție de rezultatul testului intradermic și al anamnezei, se face o desensibilizare (tip Besredka) mai scurtă sau lungă. Ministerul Sănătății recomandă următoarea schemă minimală de desensibilizare, în caz de test intradermic negativ și anamneză negativă : 0,25 ml ser diluat 1/10 subcutanat ; după 30 de minute, 0,25 ml ser nediluat subcutanat ; după 30 de minute, 1 ml ser nediluat subcutanat ; după 30 de minute se injectează intramuscular toată cantitatea de ser. În alte cazuri, este nevoie să se utilizeze o administrare în doze crescînde, ca de ex. : 0,2 ml ser diluat 1/1 000 ; 0,2 ml diluție 1/100 ; 0,2 ml diluție 1/10 ; 0,2 ml ser nativ ; 1 ml ser nativ intramuscular, apoi toată cantitatea care se injectează în mușchii coapsei, nu în cei ai fesei, pentru a se putea aplica un garou, în cazul unei reacții anafilactice. Administrarea întregii cantități de ser se face într-o singură zi, repetările fiind periculoase. Întotdeauna trebuie să existe o trusă de urgență, pentru intervenție promptă, în cazul apariției unui șoc anafilactic. Precauțiile vor fi și mai mari cînd este vorba de un pacient sensibilizat la serul de cal (cu test intradermic pozitiv sau cu administrări anterioare de ser) și cînd este necesară administrarea intravenoasă a serului (vezi : „Difteria").

Odată aplicat un ser eterolog, profilactic sau curativ, medicul trebuie să poarte răspunderea asupra viitorului pacientului său. Devenind „contact" cu proteină de cal, el nu va mai putea beneficia de seroterapie sau de seroprofilaxie (în situațiile care le impun), pe de o parte din cauza pericolului unei reacții anafilactice și, pe de altă parte, din cauza eliminării rapide din organism a proteinei de cal, purtătoare a anticorpilor necesari. Din această cauză se impune (pe lîngă lămurirea bolnavului asupra pericolului repetării serului) asigurarea unei imunizări active față de boli ca tetanosul și difteria, pentru evitarea unor situații care cer seroterapie, sau cînd acestea totuși survin (pericol de rabie etc.) recurgerea la imunoglobuline umane specifice.

Serul de convalescent omolog, mult folosit în trecut, a fost înlocuit cu imunoglobuline umane, care nu prezintă pericolul transmiterii hepatitelor virale.

Imunoglobulinele umane normale sau „standard" (numite impropriu și gamma-globuline), obținute din placentă sau din sîngele donatorilor adulți normali, sînt concentrate de diverși anticorpi, reprezentativi pentru o populație adultă dintr-o anumită regiune și dintr-un anumit timp.

Scanned with OKEN Scanner

În țara noastră, imunoglobulinele umane normale sînt produse sub denumirea *Gamma-globulină*, în concentrație de 10% și 16%, în fiole de 2 ml.

Imunoglobulinele umane specifice, obținute de la convalescenți după o boală imunizantă la momentul titrului maxim al anticorpilor, sau după imunizări active eficiente, sînt îndreptate împotriva unei anumite boli infecțioase, și anume: variolă, rubeolă, rabie, herpes, parotidită epidemică, rujeolă, tuse convulsivă, tetanos (tabelul II). Spre deosebire de serurile imune eterologe, imunoglobulinele sînt perfect tolerate și efectul lor este mai persistent (20—30 de zile, față de 10—15 zile); ele însă sînt mult mai scumpe și se

TABELUL II

IMUNOGLOBULINE UMANE NORMALE ȘI SPECIFICE PRODUSE ÎN ȚARA NOASTRĂ

Denumirea produsului
Gamma-globulină 10% * și **
Gamma-globulină 16% *
Globulină antialergică **
Histaminoglobulină **
Imunoglobuline umane specifice antipertussis *
Imunoglobuline umane specifice antirabie *
Imunoglobuline umane specifice antirubeolă *
Imunoglobuline umane specifice antitetanos *
Imunoglobuline umane specifice antivariolă *
Imunoglobuline umane specifice antiherpetice *
Imunoglobuline umane specifice antiparotidită epidemică *
Imunoglobuline umane specifice antirujeolă *

* Produse de Centrul de Hematologie (București).

** Produse de Institutul Cantacuzino (București).

obțin foarte greu. Dacă în ce privește serurile imune, indicația lor principală este terapeutică (exceptînd serul antirabic și, în unele situații speciale de expunere, serul antitetanic, cu indicație profilactică), în ce privește imunoglobulinele, indicația lor principală este profilactică. Astfel, imunoglobulinele normale sînt utilizate în profilaxia unor boli virale cu largă răspîndire, ca rujeola și hepatita virală de tip A și altele. În profilaxia altor boli virale, se folosesc imunoglobuline umane specifice (rabie, variolă-vaccină, oreion, varicelă, rubeolă, encefalite etc.). Pentru efectul lor curativ, s-au utilizat imunoglobuline umane specifice în tratamentul tetanosului, al unor forme de tuse convulsivă și al unor complicații ale vaccinării antivariolice (keratită, eczema vaccinatum, encefalită). În tratamentul septicemiilor și al altor infecții sistemice grave, sînt indicate imunoglobulinele normale, pentru efectul lor imunizant general.

Imunoterapia activă, adică aplicarea curativă a unor anatoxine, vaccinuri bacteriene (omorîte sau vii), vaccinuri virale (omorîte sau atenuate) sau a unor antigene izolate din agentul patogen, este mult mai restrînsă decît aplicarea lor în profilaxia bolilor infecțioase. Modificările antrenate în organism prin imunizare activă apar după un timp de 2—3 săptămîni, iar obținerea unor titruri eficiente de anticorpi necesită repetarea stimulilor antigeni (rapeluri). Din această cauză, imunoterapia activă este indicată numai în unele infecții cu evoluție cronică sau subacută, în care se urmărește stimularea unor reacții de imunitate inoperant antrenate de agentul patogen (de ex., imunizarea cu anatoxină stafilococică sau cu vaccin stafilococic în acnee și în unele infecții

Scanned with OKEN Scanner

cutanate cu stafilococ ; vaccinul gonococic, în unele forme trenante de gonoree ; vaccinul brucelic în boala cu evoluţie prelungită şi cu implicaţii imune în evoluţie. cum este bruceloza etc.). Amintim aici, fără să fie vorba de un domeniu al bolilor infecţioase, de imunoterapia activă în bolile neoplazice. În aceste situaţii nu este vorba de o imunoterapie specifică, utilizîndu-se ca imunostimulente vaccin BCG sau culturi de *Corynebacterium parvum.*

Indicaţiile imunizării active în profilaxia bolilor infecţioase, domeniu

TABELUL III

VACCINURI PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ DE INSTITUTUL CANTACUZINO

Denumirea produsului
Anatoxină difterică purificată şi adsorbită (ADPA)
Anatoxină diftero-tetanică purificată şi adsorbită (bivaccin-diftero-tetanic)
Anatoxină tetanică nativă
Anatoxină tetanică purificată şi adsorbită (ATPA)
Trivaccin diftero-tetano-pertussis
Anatoxină stafilococică nativă
Anatoxină stafilococică purificată şi concentrată
Anatoxină streptococică
Vaccin brucelic
Vaccin dizenteric viu Dr. Gh. Istrati
Vaccin gonococic
Vaccin holeric
Vaccin stafilococic
Vaccin streptococic
Vaccin tifoidic
Vaccin gripal inactivat şi purificat
Vaccin rabic
Vaccin poliomielitic trivalent
Vaccin variolic glicerinat
Vaccin variolic liofilizat
Vaccin BCG liofilizat intradermic
Vaccin BCG liofilizat pentru imunoterapia cancerului
Vaccin polimicrobian
Polidin
Bronhodin
Imunostimulent „Corynebacterium parvum“

în care s-au obţinut rezultate remarcabile, vor fi amintite la partea specială, ele ieşind din sfera noţiunilor generale de terapie antiinfecţioasă.

Tratamentul chirurgical

În măsura în care urmăreşte evacuarea, curăţirea şi drenarea colecţiilor purulente, tratamentul chirurgical poate fi considerat ca o adevărată armă antibacteriană, cu o eficienţă remarcabilă. Se spune că cel mai bun „antibiotic“ în aceste cazuri este bisturiul, deoarece administrarea antibioticelor (adevărate) nu permite obţinerea unor concentraţii antibacteriene eficiente în colecţiile purulente aflate sub tensiune. Simpla puncţie evacuatoare sau inciziile largi cu spălare şi drenaj sînt indicaţii de primă importanţă în tratamentul unor colecţii purulente, abcese şi flegmoane (survenite metastatic în cadrul septicemiilor şi bacteriemiilor sau survenite după injecţii incorect administrate unor bolnavi taraţi, sau survenite după plăgi infectate). Aceste focare pot fi localizate superficial, uşor abordabile (piele, ţesut subcutan, muşchi, ganglioni, articulaţii, oase) ; în cazul celor profunde, sînt necesare intervenţii mai ample, ori de specialitate (empieme, abcese hepatice, cerebrale, splenice, pulmonare, perirenale, pelvine etc.). Substanţele antiseptice ori chimioterapicele utilizate pentru spălarea focarelor, odată evacuate şi drenate, se aleg în funcţie de toleranţa lor (toxicitate, alergie) şi de etiologia supuraţiei (bacterii, fungi, protozoare).

Momentul intervenţiei trebuie să fie precoce, îndată ce diagnosticul a fost stabilit, nefiind justificată tergiversarea în vederea „unei mai bune colectări“. Examenul bacteriologic al

Scanned with OKEN Scanner

puroiului evacuat (atît prin frotiuri, pe cît de rapid, util și simplu de realizat, pe atît de des neglijat, cît și prin culturi pe medii corespunzătoare, în vederea cunoașterii agentului patogen și mai ales a chimiosensibilității lui) este o obligație nu numai diagnostică ci și terapeutică, deoarece permite introducerea (corectarea) unei chimioterapii, acolo unde este cazul.

În cazul gangrenei gazoase, alături de intervenția chirurgicală și antibioticoterapie, se utilizează *oxigenoterapia hiperbară,* procedeu special de combatere a agentului patogen, în cazul de față germeni anaerobi, opriți în dezvoltarea lor de oxigenul sub presiune aflat în camera în care este așezat bolnavul.

Corectarea dezechilibrelor funcționale

Măsurile de corectare, în cazul unor dezechilibre funcționale grave, constituie intervenții de urgență, de a căror promptă și corectă aplicare depinde viața bolnavului. În afara măsurilor simple de reanimare cardio-respirație (masaj cardiac extern, respirație gură-la-gură etc.), care se aplică oriunde de către oricine (nu numai de către personalul medico-sanitar), celelalte măsuri se aplică în unități special dotate și organizate (de terapie intensivă), de către echipe de specialiști (infecționist, reanimator, biochimist), în activitate neîntreruptă. Există însă destule situații, în care se poate face față în mod corespunzător, cu o dotare și organizare obișnuită, avînd însă în plus alerta proprie urgențelor în flux continuu, caracteristică spitalelor mari de boli infecțioase. Trebuie subliniat faptul că în unitățile de terapie intensivă pentru patologie infecțioasă se acordă o atenție în plus măsurilor de dezinfecție continuă și terminală a spațiilor, suprafețelor, aparaturii și instrumentarului, fără de care aceste unități riscă să devină focare de infecții nozocomiale, greu de stăpînit.

Activitatea unităților de terapie intensivă și măsurile de reanimare sînt prezentate pe larg în literatura bogată de specialitate din țară și străinătate. În cele ce urmează, se vor aminti pe scurt situațiile în care survin în bolile infecțioase astfel de urgențe și principiile de corectare a dezechilibrelor funcționale, care le stau la bază.

Insuficiența respiratorie acută

Această stare impune cele mai urgente măsuri terapeutice, de a căror eficiență depinde menținerea vieții (adevărată „reanimare").

Prima grijă în fața unui bolnav foarte grav este cercetarea funcției respiratorii și primul reflex terapeutic în aceste cazuri este *asigurarea permeabilității căilor aeriene.* Terapia bolilor infecțioase este cea care a adus o contribuție deosebită în preocupările de reanimare respiratorie și de perfecționare a ei, cu prilejul ultimei epidemii de poliomielită (Lassen și Ibsen la Copenhaga, în anii 1951—1952). Există în bolile infecțioase condiții pentru tulburarea mecanismelor respiratorii la toate cele trei etape.

Etapa pulmonară, care presupune transportul gazelor din aerul exterior la nivel alveolar și schimburile alveolocapilare, este cel mai des afectată. Permeabilitatea căilor respiratorii poate fi stînjenită prin inflamații în istmul laringian (angină cu false membrane rapid extensive, cărbune

Scanned with OKEN Scanner

amigdalian, flegmonul planşeului bucal, epiglotită), în laringe (crup difteric, crup morbilos, crup viral, edem alergic) sau în bronhiile mici (bronşiolita capilară din unele viroze respiratorii). Difuziunea alveolo-capilară poate fi stînjenită prin edem şi inflamaţie (pneumonii, atelectazie etc.). Mecanica respiratorie, care asigură ventilaţia, poate fi afectată în ce priveşte dinamica musculară (poliomielită, tetanos, botulism) sau în reglarea ei nervoasă la nivelul centrilor respiratorii (encefalită, meningită, tetanos).

Etapa sanguină, care presupune o eficientă circulaţie, atît în teritoriul pulmonar, cît şi în marea circulaţie, ca şi o concentraţie corespunzătoare în hemoglobină, poate fi interesată în cadrul stărilor de şoc şi de insuficienţă cardio-circulatorie, ca şi în cadrul stărilor de anemie, care apar frecvent în bolile infecţioase.

Etapa tisulară a respiraţiei, care comportă asigurarea unei tensiuni eficiente la nivelul celulelor, organelor şi ţesuturilor, poate fi implicată în unele tulburări metabolice şi hidroelectrolitice, survenite în stările severe (de ex., şoc endotoxinic).

Diagnosticul insuficienţei respiratorii, care survine în bolile infecţioase, se face în contextul clinic al bolii de bază, insuficienţa respiratorie fiind o complicaţie mai mult sau mai puţin aşteptată (de ex., urmărirea alertă a eficienţei respiratorii în poliomielită în faza de instalare a paraliziilor ; supravegherea unei difterii faringiene extensive ; supravegherea respiraţiei la comatoşi etc.). În acest fel, se pune mai mult problema întîmpinării fenomenelor de deficit respirator, în faza lor foarte precoce, compensată, pentru o intervenţie terapeutică timpurie. Pentru diagnostic, sînt revelatoare semnele clinice de *hipoxie* (sete de aer, dispnee cu intervenţia muşchilor respiratorii accesorii, cu bătăi ale aripilor nasului, nelinişte, cianoză condiţionată de cantitatea totală de Hb redusă, deci putînd lipsi la anemici etc.) şi semnele clinice de *hipercapnie*, care de obicei însoţeşte hipoxia (transpiraţie, hipersecreţie salivară, gastrică şi bronşică, tahicardie cu hipertensiune arterială, vasodilataţie periferică cu roşeaţa feţei etc.). Examenul clinic trebuie însă completat cu determinări repetate ale presiunii gazelor sanguine şi ale pH-ului. Fără aceste determinări de laborator, „diagnosticul şi terapia insuficienţei respiratorii acute sînt de neconceput, aşa cum diagnosticul şi terapia insuficienţei renale acute sînt de neconceput fără determinarea ureei şi electroliţilor" (Eldrige F.).

Tratamentul insuficienţei respiratorii din bolile infecţioase se face, în linii generale, în felul următor :

— Tratamentul antiinfecţios respectiv, vizînd atît combaterea agentului patogen, cît şi a modificărilor antrenate de acesta (antibiotice, antitoxină, antiinflamatorii etc.) trebuie aplicat (sau continuat) în mod corect.

— Degajarea căilor aeriene, în funcţie de natura şi de locul obstrucţiei, trebuie să ducă la asigurarea permeabilităţii lor. Aceasta se realizează prin curăţirea secreţiilor şi exsudatelor (extragere digitală cu compresa ; aspiraţie eficientă cu aparatură electrică sau aplicată la presiunea buteliei de oxigen, ori în cadrul instalaţiei centrale). Aspiraţia prin canula de traheostomie sau prin bronhoscop, în situaţiile în care acestea s-au impus, este de eficienţă crescută. Cînd obstrucţia este situată la nivelul bronşic, dezobstruarea se obţine prin medicaţie bronhodilatatoare, urmată de medicaţie proteoli-

Scanned with OKEN Scanner

tică și mucolitică, asociată de cea antiedematoasă (corticoterapie). În situații speciale, se recurge la intubația orotraheală sau la traheostomie, cu toate implicațiile fiziopatologice și de îngrijire specială pe care o necesită aceasta din urmă.

— Asigurarea ventilației respiratorii se face îndată după permeabilizarea căilor aeriene, fie prin procedee simple și eficiente, atunci cînd sînt corect aplicate (respirație gură-la-gură sau gură-la-nas, respirație artificială manuală), fie prin ventilația mecanică controlată sau asistată, care necesită aparatură și supraveghere speciale.

— Oxigenoterapia, menită să amelioreze schimburile gazoase, se realizează prin procedee diverse (mască, aparate moderne, cort de oxigen), dintre care administrarea prin sondă nazofaringiană la un debit de 4—6 litri pe minut, asigură o concentrație de oxigen utilă de 35—50% în aerul inspirat. Umidificarea oxigenului și menținerea unei riguroase asepsii sînt condițiile unei corecte oxigenoterapii.

— Medicația analeptică respiratorie menită să stimuleze chemoreceptorii sau centrii nervoși la diverse niveluri va fi prezentată la generalitățile despre substanțele medicamentoase.

Insuficiența cardiovasculară acută

În sens larg, prin circulație se înțelege totalitatea fenomenelor dinamice, care asigură uniformitatea mediului intern. Există un *sector intravascular, sistemul sanguin* (o pompă centrală și două teritorii, marea și mica circulație, alcătuite din vasele sanguine ; artere, vene și capilare, prevăzute și ele cu structuri propulsive, controlate de către mediatorii chimici ai sistemului nervos vegetativ) și *sistemul limfatic* (cu circulație într-un singur sens), un *sector interstițial* (la nivelul căruia se produc schimburile între vase și celule, cu dublu sens) și un *sector celular* (curenți citoplasmici, care însoțesc metabolismul normal celular).

Prin *insuficiență circulatorie acută*, se înțelege de obicei o tulburare funcțională survenită la nivelul circulației sanguine, în urma dezechilibrului dintre conținător (deficit de pompă sau de pat vascular) și de conținut (hipovolemie reală sau numai de repartiție). Gravitatea acestei stări patologice, în care se desfășoară complicate mecanisme de compensare, survine atunci cînd apare deficiența de perfuzie la nivelul organelor vitale, cu tulburări metabolice ireversibile (anoxibioză, acidoză metabolică, necroză celulară).

Definit ca forma cea mai gravă a insuficienței cardiovasculare acute, *șocul* este un sindrom polietiologic și multipatogenic, caracterizat prin scăderea fluxului sanguin tisular sub un anumit nivel critic, în care deci pe prim plan este deficitul perfuziei tisulare, independent de valoarea tensiunii arteriale (Gh. Mogoș). Diagnosticul șocului se face pe baza examenului clinic (stare generală gravă, tegumente reci și umede, puls filiform și tahicardic, hipotensiune arterială, polipnee, oligurie etc.) și a condițiilor în care el apare. Pentru stabilirea etapei și a unui tratament corect, este necesară urmărirea repetată sau monitorizarea unor parametri hemodinamici (presiunea venoasă centrală, electrocardiograma, debitul circulator), metabolici (echilibrul acidobazic, determinări respiratorii) și a altor examene (debit u-

Scanned with OKEN Scanner

rinar, teste de coagulare, examene de sînge etc.).

În patologia infecţioasă, se întîlnesc următoarele situaţii, în care pot surveni insuficienţa cardiovasculară şi (sau) şoc :

Şocul infecţios (septic, bacterian). Acest şoc apare în unele boli infecţioase, determinate de bacili gramnegativi *(Esch. coli, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella* etc.) sau de coci gramnegativi (meningococ) sau de anaerobi (specii din genul *Clostridium,* specii din genul *Bacteroides)* şi de alţi agenţi patogeni. Aci sînt cuprinse entităţi, diferite fiziopatologic : *şocul endotoxinic* (şoc „gramnegativ"), determinat de endotoxină (complex glucido-lipido-polipeptidic, desprins din peretele celulei bacteriene dezintegrate, cu acţiune deosebită asupra receptorilor la catecolamine) ; *şocul toxemic,* care survine în unele infecţii cu germeni grampozitivi, care eliberează exotoxine ; alte sindroame maligne, însoţite de insuficienţa acută circulatorie (sindromul Waterhouse-Friderichsen din meningococemie şi alte infecţii cu purpură şi hemoragii, în care pe prim plan se situează *coagularea diseminată intravasculară)* etc.

Condiţiile de apariţie a şocului infecţios sînt : septicemiile (cu gramnegativi, cu stafilococ etc.) ; bacteriemiile, cu punct de plecare din căile urinare (manevre endoscopice, cateterisme, intervenţii chirurgicale), sau din căile genitale (în special uterul gravid), sau din căile biliare, sau digestive (în special postoperator) ; unele infecţii tratate intempestiv cu antibiotice (eliberare masivă de endotoxină, ca în unele cazuri de bruceloză, febră tifoidă etc.). Condiţiile favorizante ale şocului sînt : vîrsta înaintată, boli cronice (diabet, nefrită, ciroză, cord pulmonar, neoplasme etc.), imunodepresia (iradiere, citostatice, corticoizi etc.), unele particularităţi de teren (incapacitatea SRE de a reţine şi distruge bacteriile etc.).

Diagnosticul şocului septic se face în contextul clinic al bolii infecţioase, evoluînd pe un teren cu condiţii favorizante, pe baza modificărilor clinice sugestive (febră, frisoane, stare generală gravă, puls filiform ; hipotensiune arterială, tegumente uscate şi calde la început, reci şi umede mai tîrziu, oligurie sub 20 ml/oră, sindrom hemoragipar etc.), la care se adaugă determinările paraclinice şi de laborator, inclusiv examene bacteriologice (hemoculturi etc.).

Deşi studiul minuţios al şocului endotoxinic experimental a dus la clarificări fiziopatologice utile pentru tratamentul şocului la om (cu reţineri justificate în extrapolarea necritică a datelor), deşi studiul precoce al şocului la om a dus şi el la clarificări şi la înţelegerea mecanismelor intricate şi complicate, totuşi nu există deplin consens în aplicarea mijloacelor terapeutice. Cu toate acestea, liniile directoare ale tratamentului sînt în general acceptate, subliniindu-se de către toţi cercetătorii nevoia unei instituiri precoce, a stadializării tratamentului, ca şi utilitatea aplicării lui în condiţii de dotare şi funcţionalitate corespunzătoare.

Tratamentul şocului infecţios, după M. Voiculescu, utilizează următoarele măsuri :

— *Asigurarea nevoii de oxigen* (oxigenoterapie pe sondă nazofaringiană, după permeabilizarea căilor aeriene, dacă a fost nevoie).

— *Restaurarea circulaţiei* comportă umplerea patului vascular (restabi-

Scanned with OKEN Scanner

lirea volemiei efective), urmată de intervenţie asupra conţinătorului, prin medicaţie vasoactivă şi tonicardiacă. Refacerea volemiei trebuie să fie „rapidă şi agresivă" (Blair R.) şi se face sub controlul presiunii venoase centrale. Pentru refacerea volemiei, se utilizează : substituenţi de plasmă *(Dextran-40, Dextran-70, Marisang)*, sînge integral, plasmă uscată, plasmă nativă, albumină umană, soluţii cristaloide.

Substituenţii de plasmă, compuşi din polimeri de glucoză se obţin prin hidroliză controlată din dextranul nativ, produs de bacteria *Leuconostoc mesenteroides*, pe un substrat de zaharoză. Este preferat preparatul cu greutatea moleculară 40 000 *(Dextran-40)*, deoarece pe lîngă efectul comun de restabilire a circulaţiei şi de expansionare a volumului circulant, are şi efect anti-sludge, adică de împiedicare a agregării hematiilor şi efect antitrombotic, prin „pensularea" endoteliilor şi trombocitelor cu evitarea adezivităţii, ameliorînd în felul acesta microcirculaţia ; eliminarea renală este mai rapidă decît a preparatului cu greutatea moleculară 70 000 *(Dextran-70)*.

Sîngele integral izogrup este indicat, în funcţie de valoarea hemoglobinei ; alte derivate de sînge *(Plasmă uscată, Albumină umană)** îşi găsesc indicaţii în unele situaţii.

Soluţiile cristaloide se administrează, atît pentru necesităţile volemice, cît şi pentru corectarea tulburărilor electrolitice şi acidobazice (soluţie de NaCl fiziologică, soluţie Ringer, soluţii de glucoză etc.). Restabilirea volemiei prin soluţiile prezentate mai sus se face, după cum s-a mai arătat, sub controlul presiunii venoase centrale, în cantitate şi ritm de administrare corespunzătoare cazului respectiv.

* Produse de Centrul de Hematologie (Bucureşti).

TABELUL IV

SUBSTITUENŢI DE PLASMĂ PRODUŞI ÎN ŢARA NOASTRĂ

Denumirea comercială	Conţinutul	Prezentare
Dextran-40*	Polimer al glucozei. Greutate moleculară medie 40 000. Soluţie 10% în clorura de Na 0,9% sau în glucoză 5%	Flacoane a 500 ml
Dextran-70*	Polimer al glucozei. Greutate moleculară medie 70 000. Soluţie 6% în clorura de Na 0,9% sau glucoză 5%	Flacoane a 500 ml
Marisang*	Soluţie sterilă de gelatină. Greutate moleculară medie 30 000.	Flacoane a 450 ml

* Producător : Întreprinderea de medicamente Bucureşti (I.M.B.).

În ţara noastră, industria de medicamente produce soluţii perfuzabile în saci de material plastic (NaCl soluţie 0,9% ; glucoză soluţie 5%, 10% şi 20%).

— Dacă după încercarea de umplere a patului vascular, circulaţia nu se ameliorează, se recurge la *medicaţia vasoactivă*. Este pe deplin stabilită contraindicaţia simpaticomimeticelor (noradrenalină, adrenalină, metaraminol, angiotensină), care riscă să accentueze vasoconstricţia şi rezistenţa periferică, deja crescute din şocul endotoxinic instalat. Medicaţia vasoactivă utilă în tratamentul şocului trebuie să îndeplinească următoarele condiţii : să scadă rezistenţa arteriolară reacţională, pentru

Scanned with OKEN Scanner

a asigura buna irigare a țesuturilor ; să scadă rezistența venoasă, prin creșterea tonusului vasomotor ; să crească forța de contracție a miocardului, care concomitent cu scăderea rezistenței periferice și a întoarcerii venoase, să asigure umplere bună a pompei cardiace (A. Duminică).

În acest sens, se recurge la vasodilatatoare, cum este *izoprenalina* (Isoproterenol, Isuprel) substanță betastimulantă, care se administrează cu prudență și pe timp scurt, dată fiind posibilitatea apariției de accidente cardiace, în special la vîrstnici. *Dopamina* este indicată pentru efectul vasodilatator selectiv (renal și splanhnic) și efectul inotrop pozitiv. S-au mai utilizat *fenoxibenzamina* (Dibenzyline), substanță alfa-blocantă și un *complex ergotoxinic* (Hydergine), compus din dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergocriptină, în administrare parenterală avînd efectul simpatocolitic și vasodilatator periferic.

Există uneori situații, în care se poate recurge la vasopresoare, ca *noradrenalina (Norartrinal)* sau, mai bine, *efedrina (Efedrină)* ; este cazul șocului toxemic și al altor forme de șoc, cu condiția administrării foarte precoce.

Stimularea pompei cardiace prin tonicardiace acute, pe cale intravenoasă, este de cele mai multe ori indicată și utilă.

— *Corticosteroizii,* utilizați în doză de peste 50 de ori față de secreția normală, aduc ameliorări ale debitului cardiac, scad rezistența periferică, suprimă reacțiile sistemice și leziunile celulare la endotoxina bacteriană (Shubin, 1977). Se administrează hemisuccinat de hidrocortizon *(Hidrocortizon hemisuccinat),* 1 000—2 000 mg/24 de ore, în cură scurtă, în cîteva perfuzii intravenoase.

— *Corectarea acidozei metabolice,* relevate prin determinări repetate ale echilibrului acidobazic, comportă administrarea în perfuzii intravenoase a soluțiilor alcaline, ca soluție de bicarbonat de sodiu 8,4% sau soluție apoasă de trishidroximetil-aminometan (Tham), în doză de 250—500 ml, aceasta din urmă putînd antrena deprimarea respirației.

— *Tratamentul insuficienței renale* utilizează diureza osmotică cu manitol soluție 25% în perfuzie intravenoasă, sub controlul fluxului urinar urmărit prin sondă vezicală.

— *Tratamentul tulburărilor de coagulare.* Acestea pot surveni în unele stări de șoc endotoxic, în special în septicemii și sînt expresia *sindromului de coagulare intravasculară diseminată* (CID). Recunoașterea lui se face pe baza apariției, într-un anumit context clinic (septicemie, viroze eruptive etc.), a unor manifestări hemoragice cutanate (purpură) și tulburări organice (pulmonare, renale, cerebrale și digestive), expresie a coagulării intravasculare, cu tromboze în microcirculație. Asocierea aparent paradoxală dintre hemoragie și tromboză se explică prin consumarea fibrinogenului și a celorlalți factori ai coagulării în procesul diseminat, de tulburare a homeostaziei coagulare—fibrinoliză, homeostazie care în mod normal menține fluid mediul intern. Confirmarea CID se face pe baza examenului de laborator (trombocitopenie, scăderea fibrinogenului, tulburări ale unor teste de coagulare și, mai ales, creșterea produșilor de degradare a fibrinogenului). Sindromul de CID se intrică cu mecanismele fiziopatologice ale șocului, în general, ale celui endotoxinic, în special, în care se realizează condiții favorabile apariției acestui

Scanned with OKEN Scanner

nou și grav cerc vicios. Tratamentul comportă pe lîngă intervenția asupra bolii de bază și asupra stării de șoc, transfuzii cu sînge integral proaspăt, masă trombocitară și alți conținători ai factorilor de coagulare. Pentru ca acești factori să poată fi utilizați normal adică să nu se epuizeze rapid în cadrul coagulării intravasculare, în prealabil și foarte precoce trebuie să se instituie heparinoterapia ; se administrează intravenos *(Heparină)* 5 000 U.I. la fiecare 4 ore, timp de cîteva zile, reducînd ca un prim semn de eficiență clinică, încetarea hemoragiilor.

— *Tratamentul antimicrobian* al șocului infecțios se impune prin virtuțile lui etiotrope, însă nu el reprezintă intervenția esențială, de a cărei promptă aplicare depinde menținerea vieții (cum sînt măsurile imediate de corectare a insuficienței acute cardiocirculatorii). În unele situații, eliberarea de endotoxină crește prin aplicarea intempestivă a antibioterapiei, ca o reacție de tip Herxheimer, putînd declanșa sau accentua starea de șoc. Cu toate acestea, antibioticoterapia își are justificare în orice șoc infecțios, fiind menită să înlăture cauza princeps, care a antrenat întreaga dramă circulatorie. Se vor alege antibiotice bactericide în administrare pe cît se poate intravenoasă, în funcție de specia bacteriană bănuită a fi implicată și în funcție de antibiograma bănuită sau stabilită, după cum este cazul (vezi cap. „Antibiotice").

Șocul anafilactic. Este o formă supraacută și deosebit de gravă de alergie, în care legarea antigenului se face cu anticorpi atașați la suprafața mastocitelor și a altor celule conjunctive (anticorpi din clasa IgE, reagine), ducînd la eliberarea masivă de histamină și de alte substanțe biologice active. Acestea produc dilatație capilară cu creșterea permeabilității capilare și plasmoragie interstițială, contracția mușchilor netezi și hipersecreție a glandelor exocrine. Dintre alergenele răspunzătoare de apariția șocului anafilactic, pe primul loc ca frecvență se află substanțele medicamentoase, iar dintre acestea antibioticele (penicilina, streptomicina etc.) sînt cel mai des implicate. Din această cauză, în tratamentul bolilor infecțioase există condiții de apariție a șocului ; la antibiotice, se adaugă serurile eterologe, în special cele nepurificate.

Diagnosticul se stabilește clinic pe baza semnelor cutanate (eriteme, urticarie, edem angioneurotic etc.), respiratorii (bronhospasm sau edem laringian), digestive (greață, vărsături, diaree), nervoase (obnubilare, ori agitație) și cardiovasculare (hipotensiune arterială brutală, puls filiform abia pereceptibil, asurzirea zgomotelor cardiace).

Tratamentul trebuie instituit de urgență și prevede *oprirea absorbției alergenului* (prin aplicarea de garouri la rădăcina membrelor, în cazul în care acesta a fost introdus subcutan sau intramuscular) și administrarea de *adrenalină* care blochează acțiunea aminelor biologic active din șoc. Se injectează *(Adrenalină)* în doza de 0,3—0,5 ml din soluția 1/1 000, subcutanat (eventual la nivelul unde a fost introdus alergenul) ; se administrează intravenos în cazurile cu hipotensiune severă, diluată în 10 ml de soluție fiziologică, în ritm de 1 ml/minut, cu repetare la nevoie la 15—20 de minute. Cînd hipotensiunea persistă și după repetarea adrenalinei, se recurge la perfuzie intravenoasă de noradrenalină *(Norartrinal)*, 4—16 mcg/minut (Mogoș Gh.). Trebuie subliniată valoarea

Scanned with OKEN Scanner

adrenalinei în terapia şocului anafilactic ; uneori, se greşeşte considerînd-o dăunătoare, sau neglijînd-o prin supraevaluarea antihistaminicelor (cu acţiune numai preventivă).

În tratamentul şocului, pe lîngă adrenalină, se impun, în funcţie de starea clinică, şi alte intervenţii tot atît de urgente, ca : *restabilirea respiraţiei* (oxigenoterapie, traheostomie, cînd edemul glotic nu cedează), *aminofilină (Miofilin* intravenos în bronhospasm), *restabilirea masei circulante (Dextran,* urmată de glucoză izotonică în perfuzii intravenoase), *corticoizi* intravenos *(Hidrocortizon hemisuccinat),* în aceleaşi doze ca şi în şocul endotoxinic, şi *antihistaminice* (la început intravenos, apoi pe cale orală).

Alte şocuri. În afara şocului infecţios şi alergic, în patologia infecţioasă există şi alte condiţii de apariţie a stării de şoc cu insuficienţă cardiocirculatorie.

Astfel, scăderea volumului circulant se poate realiza prin *pierderi de sînge* (hemoragii în febra tifoidă, insuficienţa severă hepatică în hepatitele virale etc.) sau prin *pierderi de apă şi electroliţi* (toxiinfecţiile alimentare, holeră, enterită stafilococică postantibiotice, enterită cu *E. coli* etc.). Tratamentul, în aceste situaţii, se face în primul rînd prin refacerea masei circulante conform pierderilor (transfuzie cu sînge, substituenţi de plasmă, soluţii cristaloide). Tratamentul cuprinde şi celelalte măsuri pentru : combaterea factorului şocogen, corectarea deficitului de pompă cardiacă, asigurarea respiraţiei, corectarea funcţiei renale şi a tulburărilor metabolice etc.

Tulburările în forţa de expulsie a inimii pot surveni în miocardita tifică, difterică, rickettsiană, virală (enterovirusurile) ori în infarctul miocardic septic şi în leziunile mutilante septice ale valvelor din endocardita bacteriană sau din septicemie. În aceste situaţii, este împiedicată golirea ventriculară sistolică. În alte situaţii, ducînd tot la şocul cardiogen, este împiedicată reumplerea cordului, ca în revărsatele pericardice, care apar în septicemie sau în alte infecţii cu localizare pericardică. Tratamentul se adresează, în primul rînd, corectării deficitului de pompă şi comportă intervenţii de terapie intensivă, pe larg prezentate în lucrările de specialitate. La acestea, se adaugă desigur tratamentul bolii infecţioase, în cadrul căreia s-a ajuns la o insuficienţă cardiocirculatorie.

Ca şi în atitudinea din alte urgenţe ameninţătoare de viaţă, şi în cazul insuficienţei cardiocirculatorii, care survine în patologia infecţioasă, cel mai important obiectiv este recunoaşterea cît mai precoce a semnelor clinice, paraclinice şi de laborator, care anunţă instalarea dramei ; în această etapă, intervenţia terapeutică are şansele cele mai mari de succes.

Tulburările hidroelectrolitice, dezechilibrul acido-bazic şi insuficienţa renală acută

Aceste dezechilibre funcţionale pot fi întîlnite în patologia infecţioasă, impunînd măsuri urgente pentru corectarea lor.

În ultimele 2—3 decenii, s-au adus clarificări importante, privind mecanismele fiziologice din homeostazia hidroionică şi acido-bazică şi modul lor de dereglare, ceea ce a permis adoptarea unor măsuri terapeutice raţionale şi eficiente. Literatura bogată, atît străină cît şi din ţară, pre-

Scanned with OKEN Scanner

zintă pe larg aceste achiziţii, devenite familiare fiecărei unităţi de terapie intensivă.

Corectarea acestor dezechilibre comportă, pe lîngă cunoaşterea de către medic a datelor de fiziopatologie, şi o dotare şi o funcţionalitate corespunzătoare, în urmărirea explorărilor paraclinice şi de laborator. Este poate capitolul de terapie în care s-au făcut şi încă se fac greşeli (în special în exces), ceea ce a determinat un medic să observe la o consfătuire că au murit mai puţini militari înecaţi în Canalul Mînecii în cursul celui de-al doilea război mondial, decît pacienţi „înecaţi" prin hiperhidratarea intempestivă, în cadrul încercărilor de corectare a dezechilibrelor hidroelectrolitice.

În cadrul bolilor infecţioase, survin fie tulburări prin *aport insuficient hidroelectrolitic* (febrili, comatoşi, bolnavi gravi), fie mai frecvent prin *eliminări exagerate* (izotone, la cei cu vărsături şi diaree ; hipotone, la hipertermici cu polipnee şi transpiraţii) ; tulburările prin *deficit de eliminare* survin în oligoanuria din cadrul insuficienţei renale acute. Tulburările echilibrului acido-bazic, realizînd acidoza ori alcaloza metabolică sau respiratorie, se intrică cu alte sindroame respiratorii, circulatorii, renale sau hepatice, care pot să apară în unele boli infecţioase severe de etiologie bacteriană, rickettsiană ori virală.

Principiile generale de reechilibrare a tulburărilor hidroelectrolitice sînt, după M. G. Balş, următoarele :

— de cele mai multe ori, organismul realizează singur compensarea frecventelor dereglări care apar, nefiind nevoie de intervenţii active ;

— se impune o supraveghere activă, care să prevină sau să evite accentuarea dezechilibrelor, determinate de boală sau de tratamentul aplicat ;

— o reechilibrare eficientă se poate obţine numai după restabilirea circulaţiei sanguine (tratamentul colapsului circulator apare ca primă măsură, aşa cum în insuficienţa respiratorie acută prima măsură este degajarea căilor respiratorii) ;

— starea funcţională renală este hotărîtoare pentru modalitatea corectării dezechilibrelor.

Metodele de reechilibrare sînt următoarele : *aport terapeutic* pentru ceea ce lipseşte (apă şi electroliţi în cantităţi stabilite pe baza calculului pierderilor), apoi doze de întreţinere (pe baza pierderilor zilnice) ; *extragerea* (spolierea) a ceea ce se află în exces (aspiraţii, drenaje, şi administrare de răşini schimbătoare de ioni); schimburi prin *dializă* peritoneală sau hemodializă.

Tratamentul dezechilibrului acido-bazic se face prin asigurarea ventilaţiei respiratorii şi a funcţiei renale şi prin corectarea cu soluţii corespunzătoare ; în acidoza metabolică, mai frecvent survenită în patologie, se administrează soluţie molară de bicarbonat de sodiu (8,4%) sau soluţie de trometamină (Tham), în cantităţi stabilite pe baza unor formule, pornind de la determinările de laborator.

Insuficienţa renală acută (IRA) este un sindrom caracterizat prin suspendarea bruscă şi potenţial reversibilă a funcţiilor renale, manifestat prin tulburări clinice, umorale şi urinare. Cauzele care duc la IRA pot fi *prerenale* (hipovolemia prin pierderi de apă, electroliţi, plasmă, sînge şi insuficienţa cardiovasculară acută), *renale* (necroza tubulară acută prin : ischemie, hemoliză intravasculară, nefrotoxine, accidente în cursul sarcinii, alte tulburări parenchimatoase renale : glomerulonefrita streptoco-

Scanned with OKEN Scanner

cică, pielonefrita acută difuză, nefrita interstiţială prin hipersensibilizare etc.) şi *postrenale* (nefropatii obstructive, obstrucţii pe căile urinare). Din enumerarea de mai sus, redată după clasificarea lui Levinski şi Alexander, reies situaţiile din patologia infecţioasă, în care apare IRA : şocul infecţios din septicemii şi alte infecţii severe, infecţii digestive cu hipovolemie (holeră, toxiinfecţii alimentare, enterite severe), infecţii pielorenale, infecţia streptococică, leptospiroza, malaria etc., administrarea de antibiotice nefrotoxice. De altfel, atingerea renală, manifestată prin oligurie, albuminurie, sediment patologic, azotemie şi creatininemie crescute, este frecvent întîlnită în bolile infecţioase, în care se realizează creşterea catabolismului proteic, scăderea irigaţiei renale şi alte modificări metabolice. Fără să constituie sindromul dramatic metabolic al IRA, aceste tulburări renale se remit odată cu boala şi tratamentul respectiv (inclusiv dieta corectoare) şi rareori progresează către stadiul prerenal funcţional al IRA şi mai departe, către o insuficienţă organică renală.

Recunoaşterea IRA se face în contextul patologic, în care survine, pe baza semnelor clinice (oligoanurie 150 ml/zi sau chiar mai puţin, semne digestive, nervoase, cardiovasculare etc.) şi examenelor de laborator (urină, uree, creatinină, ionogramă, ECG, echilibru acidobazic etc.).

Tratamentul se face, de asemenea, în contextul patologic respectiv (tratamentul infecţiei declanşatoare, îndepărtarea medicamentului nefrotoxic etc,). comportînd măsuri, menite să ducă la reluarea debitului urinar. După restabilirea circulaţiei şi corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, se recurge la *diuretice osmotice*, aplicîndu-se proba cu *manitol* (200 ml din soluţia 10% intravenos, eventual repetat), sub controlul diurezei, de regulă prin cateterism vezical. Dacă în 3 ore nu se reia diureza, se poate recurge la *furosemid (Furosemid)*, administrat intravenos, în cantitate mare (400 mg, adică 20 de fiole, în 200 ml de glucoză izotonică, timp de 4 ore ; la nevoie, se repetă, în doze de 1 000 mg, adică 50 de fiole, în 500 ml de glucoză, timp de 10 ore). Lipsa de răspuns la această medicaţie arată instalarea unei IRA organice.

În faza oligoanurică a insuficienţei renale acute, se urmăresc :

— *Limitarea hiperazotemiei* se realizează prin : *a)* aport scăzut de proteine ; *b)* asigurarea unei raţii calorice suficiente (1 500—1 800 calorii/zi), prin regim bogat de glucide şi lipide, administrat după caz pe cale orală, pe sondă gastrică şi (sau) intravenos ; *c)* clisme purgative ; *d)* medicaţie anabolizantă *(Testosteron, Decanofort).*

— *Restricţia hidrică,* pentru evitarea hiperhidratării, se realizează pe baza urmăririi zilnice a bilanţului hidric, a greutăţii bolnavului şi a natriemiei ;

—Menţinerea unui *echilibru electrolitic* se realizează prin administrări şi spolieri, după cum este cazul.

— *Combaterea hiperkaliemiei* comportă intervenţii variate : răşini schimbătoare de ioni pe cale orală, ca polistiren sulfonat de sodiu (Kayexalat) ; soluţie hipertonă de glucoză, asociată cu insulină, pe cale intravenoasă ; soluţie molară de bicarbonat de sodiu intravenos pentru combaterea acidozei ; gluconat de calciu 10%, 10—20 ml, administrat încet intravenos, sub controlul ECG.

— *Combaterea acidozei metabolice* se realizează prin administrarea intravenoasă de bicarbonat de sodiu

Scanned with OKEN Scanner

8,4%, în cantitate stabilită după formula : exces de baze în mEq × 0,35 × greutatea corpului în kg = ml de soluţie molară necesară.

— Tratamentul *complicaţiilor cardiovasculare* (insuficienţă congestivă, edem pulmonar acut etc.) se face cu tonicardiace acute în doze reduse, dat fiind acidoza, hipocalcemia şi hiperkaliemia, care favorizează intoxicaţia digitalică.

— *Tratamentul anemiei, al convulsiilor, al vărsăturilor şi al altor simptome* comportă o intervenţie corespunzătoare.

— Epuraţia extrarenală prin *hemodializă* se face în centre de specializare, indicaţia ei şi ritmul de aplicare fiind stabilite de la caz la caz.

În stadiul de reluare a diurezei, se modifică aportul alimentar şi hidroelectrolitic, în funcţie de noua situaţie hidroionică, urmărindu-se evitarea complicaţiilor (deshidratare, depletiţie sodică, hipokaliemie).

Profilaxia şi combaterea infecţiilor diverse (pielorenale, cutanate, sistemice etc.), care complică uneori evoluţia IRA, dat fiind factorii favorizanţi (apărarea slabă a organismului, cateterisme vezicale şi venoase), impun măsuri speciale de îngrijire, igienă, asepsie şi antisepsie şi de terapie antibacteriană.

Stările comatoase

Se definesc prin pierderea conştienţei, abolirea funcţiilor vieţii de relaţie şi păstrarea funcţiilor vitale vegetative. După gradul de profunzime, stările comatoase se împart în trei sau patru grade : coma superficială, vigilă ori obnubilare, în care se menţine sensibilitatea şi reflectivitatea ; coma de gradul al II-lea, în care se pierde sensibilitatea, dar se menţine reflectivitatea ; coma de gradul al III-lea, în care ambele sînt pierdute ; coma de gradul al IV-lea sau profundă, în care apar şi tulburări neurovegetative. Pierderea conştienţei apare în multiple condiţii etiopatogenice, a căror enumerare succintă evidenţiază situaţiile destul de frecvente din patologia infecţioasă, în care pot interveni stări comatoase.

Come cerebrale (în care noxa acţionează direct asupra encefalului şi structurilor implicate în menţinerea stării de conştienţă) :

— *accidente cerebrale vasculare :* hemoragie, ischemie, embolie, tromboză (de ex., embolii septice în *endocardita bacteriană) ;*

— *traumatisme* (comoţie, contuzie, dilacerare, hematoame) ;

— *leziuni expansive intracraniene ;*

— *infecţii difuze meningoencefalice* de etiologie *bacteriană* (coci grampozitivi şi negativi, bacili gramnegativi, listerii, leptospire, bacil tuberculos), *rickettsiană, virală,* cu *protozoare* (malarie etc.), infecţii localizate (abcese cerebrale).

Come extracerebrale (secundare, dismetabolice), în care noxa antrenează perturbări în metabolismul energetic celular al sistemului nervos central, aşa cum se produce în : aport insuficient de glucoză, hipoxie, tulburări enzimatice (intoxicaţii exogene, endogene, tulburări hidroelectrolitice). În acest grup, intră comele *renale, hepatice* (de ex., prin hepatită acută virală), *diabetice, hipoglicemice, barbiturice, alcoolice, oxicarbonate,* alte *toxice, endocrine, infecţioase terminale* (boli infecţioase severe, în care se realizează mecanisme combinate de suferinţă cerebrală, prin tulburări toxice, vasculare, hemoragice, inflamatorii, alergice etc.).

Diagnosticul unei come nu este dificil, însă perioada premonito-

Scanned with OKEN Scanner

rie de instalare a stării precomatoase este greu de recunoscut și necesită examen atent și prelungit. Surprinderea precoce este condiția unui tratament eficient (ca de ex., în marea insuficiență hepatică din hepatita virală). Precizarea *etiologiei* comei se face prin examen rapid clinic și de laborator, intricat cu aplicarea primelor măsuri terapeutice de urgență (în situațiile speciale, în care apar tulburări respiratorii și circulatorii). Examenul bolnavului comatos, după rapida asigurare a permeabilității căilor aeriene, după îndepărtarea unei cauze traumatice și a stării de șoc, comportă culegerea de informații de la anturaj (condițiile în care s-a instalat coma, modul de debut și antecedentele patologice) și culegerea metodică a semnelor și simptomelor clinice dominante (prezența sindromului meningian, a altor semne neurologice ca semnele de localizare, convulsiile etc., aspectul faciesului, starea pupilelor, mirosul halenei, temperatura, semnele cutanate, modificările cardiovasculare, respiratorii etc.). Examenul fundului de ochi, al lichidului cefalorahidian, al urinii, al sîngelui, ca și alte investigații paraclinice și de laborator aduc prețioase argumente pentru precizarea diagnosticului.

În afara *tratamentului* etiologic și patogenic, care se va prezenta la fiecare boală infecțioasă, în care poate surveni starea de comă, bolnavul comatos necesită măsuri speciale de îngrijire, utile în toate situațiile. În unele boli, lipsite de un tratament etiologic eficient, cum ar fi encefalitele virale, aceste măsuri se situează pe primul plan, condiționînd recuperarea.

Este indicată îngrijirea bolnavilor comatoși în *unitățile de terapie intensivă*, deoarece în orice moment pot surveni grave dezechilibre funcționale (respiratorii, cardiovasculare, hidroelectrolitice, acido-bazice). Un bolnav comatos trebuie *asistat în permanență*, prin supravegherea clinică, paraclinică și de laborator, intervenindu-se din timp pentru menținerea funcțiilor vitale și corectarea dezechilibrelor constatate.

— *Controlul respirației* are ca scop : asigurarea *permeabilității căilor superioare* prin poziția corectă a capului, fixarea limbii, aspirarea secrețiilor faringiene, împiedicarea trecerii secrețiilor în trahee ; asigurarea unei *ventilații eficiente* prin intubație, traheostomie, proteză respiratorie, prevenirea atelectaziei (schimbări de poziție, percutarea toracelui), îmbunătățirea schimburilor respiratorii prin oxigenoterapie.

— *Controlul circulației* sanguine urmărește refacerea și apoi menținerea volemiei cu o funcție cardiacă normală, se urmărește de asemenea homeostazia hidroionică și acido-bazică, prin determinări de laborator și corectarea dezechilibrelor.

— *Controlul funcției renale* impune urmărirea diurezei și a parametrilor urinari și sanguini. Deoarece bolnavul comatos pierde controlul sfincterelor, se asigură evacuarea vezicii urinare prin drenaj pe sondă permanentă în circuit închis sau semiînchis, cu respectarea strictă a asepsiei.

— *Controlul nutritiv* urmărește asigurarea necesarului de apă, săruri, vitamine, principii alimentare, în cantitate și proporție corespunzătoare, cu aport caloric suficient. Administrarea se face pe cale parenterală și pe sondă gastrică. Sonda se păstrează 4—6 zile, este deplasată ușor de cîteva ori pe zi pentru a preveni lezarea mucoasei. După introducerea pe sondă a 20—40 ml de soluție fi-

Scanned with OKEN Scanner

ziologică încălzită la 37°, se administrează prînzul în perfuzie cu picătorul, în ritm de 100 ml pe oră. În flacon se pun 250 ml de suspensie lichidă bine omogenizată de alimente, ca : lapte, iaurt, ou bătut, zahăr, ulei, completate cu vitamine şi fermenţi pancreatici. Parenteral se administrează soluţii apoase de electroliţi, glucoză, aminoacizi, hidrolizate de proteină, albumină umană. Clismele alimentare utilizate în trecut nu au nici o justificare, dat fiind absorbţia neglijabilă a alimentelor introduse pe această cale. Sînt indicate însă clismele evacuatoare.

— *Controlul igienii* pielii şi mucoaselor şi al troficităţii ţesuturilor este un capitol deosebit de important în îngrijirea bolnavului comatos. Se evită în felul acesta infecţiile cutanate şi ale mucoaselor, determinate de germeni de spital, bacterii sau fungi, infecţii care se pot propaga sau generaliza, realizînd boli severe, care pun în pericol viaţa abia salvată (bronhopneumonie de aspiraţie, infecţii de cateter venos, infecţii pielorenale, septicemii). De asemenea, se evită formarea escarelor de decubit cu localizare sacrată, trohanteriană sau calcaneană cu evoluţie trenantă şi greu de tratat. Pentru aceasta, este nevoie de spălarea tegumentelor de cîteva ori pe zi cu apă şi săpun, de frecţii cu alcool diluat şi pudraj cu talc şi de schimbări repetate de poziţie pe un pat curat cu rufărie bine întinsă şi cu dispozitive moi (colac, bureţi de material plastic, saltele speciale etc.), care previn escarele. Mucoasa conjunctivală se şterge cu muşeţel, mucoasa bucală este întreţinută umezită şi, la nevoie, este curăţată de depozite cu soluţii slab antiseptice (muşeţel, glicerină boraxată etc.) ; celelalte mucoase, de asemenea, sînt întreţinute în stare de perfectă curăţenie, iar fanerele (unghii, păr) primesc şi ele îngrijirea cuvenită.

Aerisirea camerei şi menţinerea unei temperaturi corespunzătoare ambiante sînt în atenţia zilnică a personalului de îngrijire.

Bolnavul comatos este predispus la suprainfecţii, dat fiind slaba lui rezistenţă şi absenţa autocontrolului. De aceea, se impun măsuri riguroase de asepsie şi antisepsie. Ele comportă dezinfecţia continuă şi terminală a camerei, pereţilor, rufăriei de pat şi de corp şi sterilizarea eficientă a instrumentarului medical (sonde, catetere, canule etc.). Rapiditatea cu care trebuie să se intervină în situaţii de urgenţă pentru diferite investigaţii sau aplicaţii terapeutice nu poate fi o scuză pentru neglijarea măsurilor profilactice, de asepsie şi de antisepsie, menite să evite suprainfecţiile iatrogene.

Combaterea inflamaţiei şi a altor mecanisme patogene

Fără să fie determinată exclusiv de agenţii patogeni din lumea microorganismelor, *inflamaţia* este prezentă deseori în procesul morbid infecţios, reprezentînd reacţia organismului la această noxă. Ea comportă modificări de ordin vascular (hiperemie, edem, extravazat celular sanguin) şi de ordin biochimic, cu intervenţia unor mediatori, care antrenează tabloul clasic : *tumor, rubor, calor, dolor.* În unele cazuri, reactivitatea inflamatorie la agresiunea infecţioasă creează organismului prejudicii mai mari decît efectele imediate, determinate de agentul patogen. Un exemplu edificator îl constituie laringita obstructivă a copilului mic, în care infecţia virală (rujeolică sau cu alt virus respirator) ameninţă viaţa prin edemul

Scanned with OKEN Scanner

inflamator şi obstrucţia consecutivă a orificiului glotic, foarte mic la această vîrstă ; în acest caz, pe prim plan se situează tratamentul antiinflamator, care vizează dezobstruarea căilor aeriene. În alte cazuri, inflamaţia produce suferinţă bolnavului prin durerea locală, fără să ameninţe viaţa ; tratamentul antiinflamator este binevenit şi în aceste situaţii (cum este de ex. în orhita urliană).

Tratamentul antiinflamator se poate aplica pe cale *locală* prin mijloace fizice (comprese umede, prişniţe, pungă cu gheaţă) ori prin aplicaţii de substanţe antiflogistice (muşeţel, preparate cu corticoizi etc.). În general, sînt contraindicate aplicaţiile locale cu substanţe vehiculate în grăsime (pomezi, unguente) pe regiuni inflamate ale tegumentelor şi mucoaselor, acestea putînd exacerba congestia şi tensiunea locală. Efecte bune au compresele cu muşeţel sau cu apă la temperatura camerei, aplicate însă corect pe toată suprafaţa afectată (de ex., în parotidita epidemică, în anginele acute cu adenopatii laterocervicale, în placardul de dermită streptococică din erizipel etc.). În unele dermite cu zemuire ori cu supuraţie, compresele au şi acţiune antiseptică şi ajută la izolarea suprafeţelor eliminatoare de germeni ; în aceste cazuri, se recurge la pansamente sterile uscate sau umede, după spălare cu antiseptice locale (apă oxigenată, rivanol, soluţie slabă de nitrat de argint etc.). Punga cu gheaţă îşi găseşte încă utilizarea, în afară de afecţiunile chirurgicale ale abdomenului, şi în patologia infecţioasă, în cazul orhitelor urliene, în care imobilizarea burselor scrotale pe suspensor şi aplicarea pungii cu gheaţă aduce rezultate bune în îndepărtarea durerii şi evoluţia favorabilă a acestei complicaţii.

Radioterapia antiinflamatorie este utilizată în unele sinuzite trenante, în celulitele nesupurative scleroase de etiologie streptococică, în unele forme de cărbune cutanat etc.

Procedeele de *revulsie şi derivaţie* urmăresc producerea de congestie într-o zonă cutanată cu scopul de a obţine un efect antiinflamator asupra organului subiacent (plămîni, rinichi). Mult folosite în trecut, aceste procedee cuprindeau : frecţiile uscate sau umede ; aplicaţii de muştar în cataplasme, băi ori sinapisme ; vezicaţiile cu cantaridă, ulei de croton, amoniac, iodură de metil etc. ; ventuzele uscate ; abcesul de fixaţie prin injecţii cu oleu de terebentină ; emisiile de sînge pe cale generală (prin puncţie venoasă sau flebotomie) şi pe cale locală (prin aplicare de lipitori sau ventuze scarificate). Pe lîngă acţiunea revulsivă de degajare a inflamaţiei unui organ profund (pneumonie, nefrită, congestie cerebrală), aceste metode se bucură de succes şi prin acţiunea reflexă locală sau generală, corticoviscerală. Dezvoltarea terapiei moderne a făcut inutile multe dintre aceste procedee ; dintre ele au rămas totuşi în utilizare frecţiile (uscate sau cu soluţii alcoolice eterate, cum este frecţia *Galenica),* aplicaţiile de muştar şi aplicaţiile de ventuze uscate. Aproape dispărute din terapia de spital, aceste mijloace antiinflamatorii sînt încă folosite în arsenalul terapeutic „de familie", aducînd rezultate bune în special în virozele respiratorii.

Medicaţia antiinflamatorie. Utilizată în reumatologie, aceasta este deseori necesară şi în patologia infecţioasă. Cuprinde o serie de substanţe, clasificate în 3 grupuri :

— *Analgezice - antipiretice - antiinflamatorii :* derivaţi de acid sa-

Scanned with OKEN Scanner

licilic *(Salicilatul de sodiu, Acid acetilsalicilic, Salicilamid)*; derivaţi de pirazol, (fenazona sau antipirina, *Aminofenazona, Algocalmin, Fenilbutazona)*; derivaţi de chinoleină şi oxichinoleină *(Chinină, Acalor)*, Dintre acestea, se folosesc mai frecvent acidul acetilsalicilic *(Acid acetilsalicilic,* Aspirin), aminofenazona şi fenilbutazona cu derivatele ei. Mecanismul de acţiune a substanţelor antiinflamatorii pare în legătură cu interferenţa cu mediatorii chimici ai inflamaţiei (bradikinine, serotonină, histamină) şi cu sistemul prostaglandinelor.

— *Antiinflamatoriile nesteroidice* sînt substanţe utilizate numai pentru acţiunea antiinflamatorie, mai puţin pentru cea analgezică şi antipiretică, avînd structură chimică diferită, alta decît cea a corticoizilor: derivaţi de indol *(Indometacina)*; derivaţi de acid antranilic: acid mefenamic; derivaţi de acid fenilpropionic *(Ibuprofen,* Brufen); săruri de aur; antimalarice de sinteză etc.

— *Antiinflamatorii steroidice,* reprezentate de cortizon şi derivatele lui *(Cortizon acetat, Hidrocortizon, Hidrocortizon hemisuccinat, Prednison, Supercortizol, Superprednol).*

Corticoterapia aplicată în patologia infecţioasă se justifică nu numai prin efectul antiinflamator, ci şi prin alte proprietăţi ale hormonilor corticoizi, utile în unele situaţii care survin în bolile infecţioase (şoc endotoxinic, şoc anafilactic, reacţii de tip Herxheimer, forme hipertoxice, alergie, stări hiperergice, complicaţii neuroalergice postinfecţioase sau postvaccinale, precomă hepatică şi alte forme de hepatite virale, edem laringian, bronşiolită capilară etc.).

Pe lîngă reacţiile adverse, care pot să apară în cursul unui tratament cu hormoni corticoizi, în special cînd acesta este de durată, în cazul bolilor infecţioase o atenţie deosebită trebuie acordată efectului proinfecţios al corticoizilor, care poate duce la exacerbări, diseminări şi agravări ale procesului infecţios. Pentru a evita aceste neajunsuri, o condiţie indispensabilă a instituirii unei corticoterapii (mai ales cînd ea se prelungeşte) este un tratament antibacterian eficient. De asemenea, este necesară „acoperirea" cu antibiotice a unor infecţii latente (cum ar fi infecţia tuberculoasă), care se pot activa sub influenţa preparatelor cortizonice. Scurtarea pe cît se poate a duratei tratamentului este o altă măsură, care împiedică apariţia efectului proinfecţios, ca şi a altor efecte adverse.

Generalităţi despre hormonii corticoizi şi modul de administrare în bolile infecţioase vor fi prezentate pe larg în capitolele respective.

Tratamentul antialergic. Acesta urmăreşte combaterea manifestărilor alergice, care apar în unele boli infecţioase, ca expresie a sensibilizării organismului la produse eliberate de către agentul patogen, sau care apar din cauza unor substanţe medicamentoase sau produse biologice administrate bolnavului (antibiotice, seruri eterologe etc.).

Avînd la bază eliberarea de histamină, cu consecinţele cunoscute (vasodilataţie, contracţia muşchilor netezi şi hipersecreţie gastrică), manifestările alergice beneficiază de tratament cu *medicamente antihistaminice.* Antagoniste competitive ale histaminei, aceste medicamente blochează receptorii histaminergici, din cauza asemănării structurii lor chimice cu cea a histaminei; în acest fel, se împiedică fixarea histaminei pe receptori. În afară de proprietăţile

Scanned with OKEN Scanner

specifice antihistaminice (normalizarea permeabilităţii capilare, diminuarea secreţiilor, împiedicarea efectelor cardiovasculare şi a bronhospasmului), aceste substanţe pot avea şi efect deprimant asupra sistemului nervos central de tip hipnotic sau tranchilizant. Produsele româneşti cu acţiune antihistaminică sînt redate în tabelul V.

TABELUL V

MEDICAMENTE ANTIHISTAMINICE ROMÂNEŞTI

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare	Acţiune sedativă
Prometazină	Romergan *	Drajeuri — 0,030 g Fiole — 0,050 g/fiolă Sirop pentru adulţi Sirop pentru copii	Intensă
Clorfenoxamină	Clorfenoxamină **	Comprimate — 0,020 g	Moderată
Feniramina	Feniramin **	Comprimate — 0,050 g şi 0,010 g Fiole — 0,050 g/fiola	
	Feniramin „R" **	Comprimate cu acţiune prelungită — 0,100 g	
Cloropiramina	Nilfan **	Drajeuri — 0,025 g Supozitoare — 0,100 g	Redusă
Clemastina fumarat	Tavegyl ***	Comprimate — 0,001 g	Redusă

* Producător : BIOFARM.
** Producător : Intreprinderea de medicamente Bucureşti (I.M.B.).
*** Productor : I.M.B. în cooperare cu „Sandoz" (Elveţia).

În afară de medicaţia antihistaminică, în tratamentul manifestărilor alergice sînt indicate *simpaticomimetice* (adrenalina, efedrina), care produc vasoconstricţie şi scad permeabilitatea capilară şi *hormoni corticoizi,* care împiedică reacţiile antigen-anticorp declanşatoare de histamină şi scad răspunsul celulelor la histamină.

Fluidificarea secreţiilor patologice şi curăţirea ţesuturilor şi cavităţilor de exsudate (conţinînd substanţe mucoproteice, acumulate în cadrul reacţiilor inflamatorii la diverse noxe, inclusiv infecţioase). Se utilizează *terapia cu enzime. Dornaza pancreatică* folosită endobronşic sau în aerosoli lizează exsudatul aderent din căile respiratorii, permiţînd eliminarea lui ; este folosită în tratamentul laringitelor şi bronşitelor obstructive (în cadrul terapiei mucolitice a aparatului respirator, alături de enzimele proteolitice se utilizează detergenţi, derivaţi de cisteină şi alcaloizi mucolitici de tipul bromhexinei). *Tripsina* şi *alfachimotripsina (Alfachimotripsină)* sînt enzime proteolitice cu importantă acţiune antiinflamatorie, indicate în administrare locală sau parenterală în diverse afecţiuni medico-chirurgicale însoţite de edem,

Scanned with OKEN Scanner

exsudat inflamator, hematoame etc. Pericolul unei reacţii alergice, uneori de tip anafilactic, trebuie însă avut în vedere. *Streptokinaza* şi *streptodornaza* sînt enzime extrase din culturi de streptococ, intervenind prima prin fibrinoliză (cu dizolvarea cheagurilor de fibrină), iar a doua prin depolimerizarea ADN din exsudatele purulente (cu scăderea vîscozităţii lor). În acest fel, se realizează curăţirea de puroi şi ţesuturi necrozate, adică o asanare tisulară, care ajută atît vindecarea, cît şi difuzarea mai bună a chimioterapicelor. Ambele preparate însă sînt antigenice şi produc reacţii adverse în administrările parenterale.

Hialuronidaza este o enzimă de origine animală, care depolimerizează acidul hialuronic şi condroitinsulfuric din ţesutul conjunctiv ; în acest fel, creşte permeabilitatea ţesutului conjunctiv şi accelerează difuzibilitatea substanţelor injectate subcutanat sau intramuscular. Preparatul de hialuronidază folosit în ţara noastră (Hyason) este prezentat în fiole conţinînd 150 U.I. hialuronidază purificată şi liofilizată şi solventul respectiv. Se administrează concomitent cu soluţiile de glucoză sau de clorură de sodiu, accelerînd apreciabil resorbţia acestora.

Tratamentul simptomatic

Acest tratament vizează ameliorarea ori îndepărtarea unor manifestări patologice supărătoare din bolile infecţioase. Se ştie că semnele şi simptomele clinice alcătuiesc elementele care, înmănunchiate în sindroame, converg către edificarea unui diagnostic. Armele terapeutice vizînd primul eşalon, al simptomelor (tratament simptomatic), sînt subordonate celor ce urmăresc combaterea sindroamelor (tratamentul patogenic) şi acestea sînt subordonate tratamentului etiologic. Sînt însă situaţii în care stabilirea etiologiei nu este posibilă sau chiar dacă este posibilă, aceasta nu ajută, din lipsa unei terapii etiotrope, aşa cum este în bolile virale. Din aceste motive, la care se adaugă suferinţa fizică a bolnavului (exprimată prin simptome), măsurile terapeutice „ţintite" către anumite simptome sînt foarte mult folosite.

Se combat : febra, durerea, tusea, agitaţia psihică, vărsăturile, tulburările de tranzit etc.

Tratamentul febrei este foarte utilizat în patologia infecţioasă, în care febra este aproape nelipsită din evoluţia bolilor. Deşi considerată de unii cercetători ca o reacţie utilă a organismului, cel puţin în cadrul infecţiei virale, febra necesită tratament, atunci cînd este înaltă şi de durată. Nici observaţia că prezenţa febrei cu aspectele ei particulare are valoare diagnostică, fiind şi un semnal de alarmă în unele situaţii (complicaţii) nu justifică reţinerea de la tratament antitermic în majoritatea cazurilor. El se face prin mijloace fizice (împachetări în cearşafuri umede) şi mai ales prin mijloace medicamentoase. Au fost amintite substanţele antipiretice şi analgetice la terapia antiinflamatorie. Dintre ele, aminofenazona *(Aminofenazonă,* Pyramidon) era foarte mult utilizată ca antitermic ; din cauza accidentelor sanguine (rare, însă severe) ea a fost înlocuită de mulţi clinicieni cu alte antitermice *(Acid acetilsalicilic, Acalor, Paracetamol),* nici acestea însă nefiind lipsite de unele reacţii adverse.

Tratamentul durerii (cefalee, junghi toracic, colică, artromialgii etc.) comportă aceleaşi substanţe me-

Scanned with OKEN Scanner

dicamentoase, rareori fiind nevoie să se recurgă în bolile infecţioase la derivaţi de morfină şi la substituenţii acesteia, cu excepţia poate a unor cazuri de cefalee foarte intensă, care survine în meningitele acute. În afara substanţelor analgetice amintite mai sus, se utilizează diferite asocieri medicamentoase *(Antidoren, Antimigrin, Antinevralgic, Antinevralgic S, Algocalmin, Codamin, Fasconal, Sirenon* etc.). Durerea colicativă abdominală din tulburările acute de tranzit, infecţiile biliare şi pielorenale beneficiază de tratament cu medicaţie antispastică *(Scobutil, Scobutil-compus* etc.).

Tratamentul antialgic nu trebuie desigur să neglijeze investigaţiile atente menite să descopere cauza durerii, care uneori este simptom revelator al unor complicaţii care necesită de urgenţă alte intervenţii (de ex., perforaţia intestinală din febra tifoidă). De asemenea, tratamentul cefaleei nu trebuie să limiteze examenul clinic, paraclinic şi de laborator menit să descifreze una din multiplele ei cauze, printre care şi infecţioase (de ex., sinuzitele supurate).

Îndepărtarea totală a simptomului durere nu se poate obţine decît acţionînd împotriva sindromului cauzal (inflamaţie etc.) şi mai ales împotriva factorului etiologic implicat (infecţie etc.).

Tratamentul tusei este necesar în bolile aparatului respirator (virale, bacteriene etc.), printre care tusea convulsivă. Combaterea tusei nu trebuie să limiteze investigaţia etiologică, mai ales cînd tusea este persistentă (etiologia tuberculoasă trebuie avută în vedere). Tusea productivă nu trebuie suprimată, ci ajutată prin preparatele expectorante, care produc fluidificarea şi uneori stimularea secreţiei glandelor bronşice, uşurînd eliminarea ei. Medicaţia antitusivă este rezervată numai în cazurile de tuse iritativă chinuitoare. Ea acţionează asupra actului reflex al tusei prin deprimarea centrului nervos şi calmarea receptorilor senzitivi. Se utilizează opiacee şi derivaţi semisintetici ai alcaloizilor din opiu *(Codenal, Tusan)* şi substanţe cu alte structuri chimice *(Calmotusin).* Se poate acţiona asupra zonelor reflexogene ale tusei prin decongestionarea lor (antiseptice şi anestezice locale aplicate în nas, inhalaţii cu vapori de apă, diminuarea viscozităţii şi aderenţei secreţiilor bronşice, proceduri revulsive etc.).

Tratamentul agitaţiei psihice, de la simpla nelinişte cu tulburări ale somnului pînă la agitaţia psihomotorie din rabie, este deseori utilizat în patologia infecţioasă. Se poate vorbi chiar de un abuz de tranchilizante, ca şi în alte specialităţi medicale. Sînt situaţii, ca în hepatita acută virală severă, în care orice tratament sedativ este contraindicat, el putînd masca semnele precursoare ale precomei hepatice. În general, în formele grave ale bolilor infecţioase, care evoluează cu complicaţii, un tratament sedativ poate estompa simptomele care permit un diagnostic precoce, astfel că recurgerea la medicaţia tranchilizantă poate întîrzia instituirea altor intervenţii terapeutice mai importante. În alte situaţii, ca în tetanos, sedarea are o importanţă deosebită, diminuînd stimulii externi şi interni, care pot antrena contracţii paroxistice. În unele meningoencefalite, rickettsioze, pneumonii etc., în care agitaţia psihomotorie poate face dificilă aplicarea tratamentului de bază sau poate intensifica tulburările car-

Scanned with OKEN Scanner

diopulmonare deja existente, este de asemenea indicată administrarea de sedative. Alături de medicamente, în unele situaţii se recurge la imobilizarea la pat cu ajutorul unor dispozitive simple şi eficiente (de ex., legături de pînză). Medicamentele hipnotice, tranchilizante şi neuroleptice sînt prezentate la capitolul respectiv de farmacologie.

Pe lîngă simptomele enumerate mai sus şi altele, cum sînt cele ale aparatului digestiv (greaţă, vărsături, anorexie, balonări, constipaţie), urogenital (tulburări de micţiune), ale sistemului nervos (tulburări motorii, parestezii etc.), ale tegumentelor (prurit) etc., simptome care pot să apară in bolile infecţioase, necesită tratamentul corespunzător, care va fi prezentat în partea specială, la bolile respective.

Tratamentul de susţinere şi stimulare nespecifică

S-a arătat mai sus că susţinerea şi stimularea funcţiilor vitale afectate de procesul infecţios se face prin măsurile de terapie intensivă. În afară de aceste intervenţii, se utilizează, în scopul susţinerii şi stimulării generale a organismului, pentru creşterea rezistenţei nespecifice faţă de boala infecţioasă, diverse alte mijloace terapeutice.

Vitaminoterapia a avut într-un timp atributele unei susţineri a organismului faţă de infecţii ; i se atribuia în special vitaminei C rolul de apărare antiinfecţioasă, rol atribuit şi astăzi de unii cercetători, în gripă. Pornindu-se de la rolul vitaminelor în buna desfăşurare a metabolismului general, s-a abuzat de vitaminoterapie în majoritatea bolilor infecţioase, ca tratament tonic general. În realitate, puţine sînt situaţiile ivite în patologia infecţioasă în care să existe deficit de vitamine, deci să fie necesar un tratament de substituţie, singurul raţional. Astfel, administrarea de vitamine devine o măsură dietetică în cazurile în care aportul alimentar, deci şi vitaminic, este stînjenit (tulburări gastrointestinale, intoleranţă gastrică, bolnavi gravi care nu se pot alimenta etc.). În legătură cu corectarea unor deficite de vitamine din grupul B şi de vitamină K, ce apar prin modificările florei intestinale sub acţiunea unor antibiotice cu spectru larg administrate pe cale orală, se exagerează cu condiţionarea administrării de vitamine din grupa B, concomitent cu priza de antibiotice. Îşi are însă justificare administrarea de piridoxină *(Vitamina B_6)* în profilaxia polinevritei, care poate să apară în cursul tratamentului cu izoniazidă.

Administrarea de vitamine din grupul B *(Vitamina B_1, Vitamina B_2, Vitamina B_6, Vitamina B_{12})* pe cale parenterală în hepatitele acute virale este încă preţuită de mulţi clinicieni, deşi nu există temei decît teoretic pentru aceasta (rolul acestor vitamine în metabolismul glucidic şi protidic) ; studiile ştiinţifice nu au confirmat utilitatea acestei terapii. Tot astfel, nu s-a putut confirma utilitatea administrării de vitamină P şi C pentru rezistenţa capilară.

Cu rol bine stabilit în coagulare (coferment al enzimei care catalizează sinteza de protrombină şi proconvertină de către celula hepatică), vitamina K *(Vitamina K_3, Fitomenadion)* poate fi administrată în icterele obstructive, în care este împiedicată absorbţia ei, şi în unele hepatopatii. O altă indicaţie este corectarea he-

Scanned with OKEN Scanner

moragiilor survenite după supradozarea anticoagulantelor cumarinice din tromboflebitele infecţioase.

Administrarea unor vitamine la persoane cu boli infecţioase, survenite pe un fond anterior carenţat prin alcoolism cronic, sindrom de malabsorbţie, subnutriţie prelungită etc., este indicată pentru corectarea deficitului respectiv.

Imunoterapia nespecifică urmăreşte stimularea imunităţii generale a organismului, ca mijloc de rezistenţă faţă de boala infecţioasă. Ea nu se referă la imunoterapia pasivă ori activă, specific îndreptată împotriva unui anumit agent patogen, care a fost prezentată la tratamentul specific. Mijloacele terapeutice sînt vechi, au fost neglijate, însă au reintrat în atenţia terapeuţilor în ultima vreme. După abcesul de fixaţie cu oleu de terebentină, s-a recurs la produse proteice injectate intramuscular sau chiar intravenos, precum laptele, cazeina etc. (proteinoterapie). S-a recurs apoi la suspensii de germeni omorîţi, vaccinul polimicrobian (Delbet); preparatul produs în ţara noastră *(Polidin)* * este un amestec de germeni omorîţi din speciile streptococ, Neisseria, pneumococ, E. coli, Klebsiella, enterococ şi stafilococ, în concentraţie de 48 de milioane germeni/ml. Aceste preparate produc o creştere a numărului de leucocite pe baza polinuclearelor neutrofile, stimulează fagocitoza şi cresc puterea bactericidă a sîngelui. S-a căutat obţinerea unor produse lipsite de acţiunea pirogenă a proteinoterapiei la care s-a renunţat. Indicaţiile acestui preparat *(Polidin)* sînt unele boli virale (în gripă utilizarea lui este o modă care nu a convins încă pe infecţionişti) şi mai ales boli infecţioase bacteriene cu evoluţie torpidă cu diferite localizări (anexiale, în special), în care se urmăreşte mobilizarea mijloacelor de apărare generală a organismului, încălzirea proceselor inflamatorii şi o mai bună eficienţă a chimioterapiei asociate. Un alt preparat *(Bronhodin)* * este folosit în acelaşi scop, în infecţii bronhopulmonare cronice. Recent, s-a realizat o suspensie bacteriană inactivată prin căldură şi formol *(Imunostimulent „Corynebacterium parvum")* * adjuvant în tratamentul antineoplazic.

Stimularea aparatului imun sau modelarea răspunsului acestuia este un obiectiv încă în căutare de preparate medicamentoase active. Un astfel de medicament s-a arătat a fi levamisolul (Decaris) **, antihelmintic cu proprietăţi imunostimulatoare, care s-a arătat util în unele infecţii cronice respiratorii, în special la copii, şi în unele hepatite cronice agresive.

Deprimarea aparatului imun este indicată în bolile infecţioase, în care intervin reacţii imune, care uneori decid evoluţia bolii, ca şi în hepatitele cronice agresive. În aceste cazuri, se folosesc hormoni corticoizi asociaţi cu azathioprină (Imuran), antimetabolit citostatic.

Tratamentul antianemic prin hemotransfuzii era mult folosit înainte de creşterea incidenţei hepatitelor posttransfuzionale. Administrarea de sînge, plasmă şi alte derivate de sînge era deseori indicată în bolile infecţioase, în care alături de efectul substitutiv al anemiei, care însoţeşte boala infecţioasă, aducea şi o creştere a rezistenţei faţă de agentul pa-

---

* Producător: Institutul Cantacuzino din Bucureşti.

** Producători: Janssen (Belgia) şi Richter (R.P.U.).

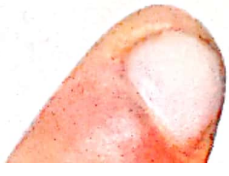
Scanned with OKEN Scanner

togen şi un efect tonifiant general. Transfuziile „de lux" sînt ferm contraindicate în prezent cînd, cu tot controlul riguros al donatorilor de sînge în ce priveşte prezenţa AgHBs, nu s-a reuşit scăderea convingătoare a hepatitelor posttransfuzionale, în care pare a fi incriminat şi virusul hepatitic C. Din această cauză, indicaţia transfuziilor rămîne anemia cu Hb sub 7%, întîlnită în unele boli infecţioase (septicemii, complicaţii hemoragice din tifoidă, hepatită acută virală etc.). Pentru efectul stimulator al rezistenţei nespecifice, se recurge uneori (septicemie, endocardită etc.) la administrarea de imunoglobuline normale *(Gamma-globulină)* acestea fiind lipsite de pericolul transmiterii hepatitei acute virale.

Tratamentul anemiei, în afară de transfuzii de sînge comportă, după caz, administrarea orală sau parenterală a preparatelor de fier *(Glubifer, Fier polimaltozat, Neoanemovit* etc.) sau a altor medicamente stimulatoare ale eritropoiezei *(Vitamina B_{12}, Acid folic, Neohepar, Rovitrat, Vitamina B_6* etc.).

Tratamentul anabolizant este indicat în : convalescenţa unor boli infecţioase prelungite, cu stare de subnutriţie şi carenţă protidică ; insuficienţa renală acută, pentru a se combate catabolismul exagerat ; corticoterapia prelungită, pentru a se corecta acţiunea catabolică a corticoizilor. Se urmăreşte stimularea metabolismului proteic, obţinîndu-se creşterea apetitului, a greutăţii corporale şi un bilanţ azotat pozitiv. Pornindu-se de la hormonii androgeni (testosteronul şi dihidrotestosteronul), s-au obţinut derivaţi de sinteză, care prin modificări chimice structurale îşi pierd proprietăţile hormonale virilizante, cîştigînd în cele anabolizante ; de asemenea, îşi reduc efectul advers hepatotoxic. Pe lîngă preparatele farmaceutice mai vechi produse în ţara noastră *(Clortestosteron acetat, Naposim, Madiol)* s-au introdus recent alte produse de administrare parenterală *(Decanofort, Norbetalon).*

Tratamentul tonifiant, utilizat mult în trecut, atît în scopul prevenirii unei evoluţii severe a bolii infecţioase (prin „întărirea generală" a organismului), cît şi în scopul refacerii rapide şi a recuperării forţelor după boală infecţioasă, în convalescenţă, cuprinde diverse siropuri întăritoare, vinuri tonice, injecţii cu stricnină etc. Printre tonifiantele de acest fel, folosite astăzi la noi în ţară, sînt următoarele : un sirop *(Tonic)* conţinînd hipofosfiţi de calciu, sodiu şi potasiu, stricnină sulfurică, sulfat de cupru şi clorură ferică ; un alt sirop *(Hecogen),* conţinînd extract de ficat, tinctură de genţiană, glicerofosfat de sodiu etc. ; un produs *(Ceai tonic aperitiv),* conţinînd rădăcini, frunze şi fructe din plante conţinînd principii amare, adică alcaloizi şi glicozizi cu rol în stimularea apetitului şi secreţiei gastrice. Aceste preparate, ca şi altele obişnuite din produse apicole şi plante, au primit în ultima vreme o atenţie crescută din cauza acţiunilor specifice, ca şi a celor de stimulare generală a organismului, acţiuni utile, îndeosebi în faza de recuperare, care urmează bolilor infecţioase. Cu origini foarte vechi, născute din observaţia îndelungată populară, fitoterapia şi medicaţia bazată pe factorii naturali, fără să se opună chimioterapiei moderne, constituie un adjuvant preţios, susceptibil încă de actualizări şi perfecţionare.



Scanned with OKEN Scanner

Repausul şi tratamentul igieno-dietetic

Repausul este indicat în toate bolile infecţioase atît pentru asigurarea condiţiilor de rapidă vindecare şi de evoluţie favorabilă fără complicaţii, cît şi pentru restrîngerea posibilităţilor de diseminare a bolii. Repausul se face la pat, în condiţii de spitalizare sau la domiciliu, în funcţie de boală.

Legislaţia noastră sanitară împărţea pînă de curînd bolile infectocontagioase în : *grupul A*, cu boli de declarare şi izolare obligatorie în spital, şi *grupul B*, cu boli de declarare numerică, nenominală şi de spitalizare facultativă.

Recent, legislaţia bolilor transmisibile a fost modificată (ordinul M.S. 638/29.XII.1978), fiind cuprinse în 3 liste : *lista bolilor transmisibile cu declarare obligatorie, lista bolilor transmisibile cu internare obligatorie* şi *lista bolilor transmisibilie cu tratament obligatoriu.*

În prima listă, unele boli sînt cu declarare obligatorie nominală (de ex. : antraxul, difteria, scarlatina şi altele), iar altele cu declarare numerică pe dări de seamă periodice.

Spitalizarea bolilor infectocontagioase trebuie să asigure atît condiţiile prielnice unei bune îngrijiri, evitînd riscurile iatrogene şi ale infecţiilor cu germeni de spital, cît şi o eficientă izolare a cazurilor contagioase.

Repausul la pat este un factor important al îngrijirii medicale, care este chemat să raţionalizeze nevoile nutritive şi de oxigen ale bolnavului. În bolile virale, ca hepatita virală severă şi poliomielita, în fazele lor iniţiale (de intensificare a icterului, respectiv de instalare a paraliziilor), respectarea riguroasă a repausului este deosebit de importantă, pentru evoluţia ulterioară a bolii. Prelungirea excesivă a imobilizării în perioada de convalescenţă nu este recomandabilă, dat fiind complicaţiile care se pot ivi (flebite, „hospitalism“ cu toate neajunsurile lui etc.).

Igiena corectă a *camerei*, în care se află bolnavul, la spital ori la domiciliu (aerisire, dezinfecţie şi curăţire a suprafeţelor, temperatură corespunzătoare, linişte etc.), a *patului* şi a *rufăriei* de pat şi de corp (schimbarea la timp, dezinfecţie etc.) este chemată să asigure o ambianţă favorabilă desfăşurării conflictului agent patogen-gazdă, cu condiţii de confort material şi psihic şi cu înlăturarea altor noxe (nozocomiale). În acest sens, asigurarea unei *igiene personale* riguroase a bolnavului (amintită la îngrijirea comelor) şi a unei dezinfecţii corecte a întregului instrumentar medical şi a ustensilelor nemedicale (tacîmuri, articole de toaletă etc.), va avea în vedere nu numai înlăturarea agenţilor microbieni, ci şi a virusului hepatitei B, prezent adeseori în ambianţa de spital, indiferent de profil.

Atenţia îngrijirii acordate bolnavului este desigur mult sporită în situaţii speciale legate de vîrstă (sugar, bătrîn), de starea fiziologică (sarcină), de stări morbide anterioare (renali cronici, diabetici, hepatici cronici, cardiopulmonari, imunodeprimaţi etc.) şi de gravitatea bolii actuale (bolnavi comatoşi sau fără control).

Pentru o bună îngrijire, sînt necesare cunoştinţe elementare — de multe ori neglijate — de utilizare a produselor antiseptice (substanţe care omoară sau inhibă dezvoltarea microorganismelor aflate pe tegumente,

Scanned with OKEN Scanner

mucoase, cavităţi naturale şi plăgi) şi a produselor dezinfectante (substanţe care distrug microorganismele din mediul extern : spaţii, obiecte, instrumente, rufărie etc.), pe care industria farmaceutică le pune la dispoziţie (vezi cap. „Elemente de farmacocinetică şi farmacoterapie").

Dieta este o parte componentă inseparabilă a terapiei bolilor infecţioase. Concepută în trecut restrictiv, pe baza ideii că bolnavii febrili trebuie supuşi unei adevărate cure de înfometare, pentru a combate efectele toxinelor microbiene, dieta este reconsiderată în sensul următoarelor principii :

— dieta trebuie să asigure un aport caloric ridicat, dat fiind creşterea metabolismului în cursul febrei, ceea ce duce la nevoi calorice sporite faţă de normal ; pentru adult, se apreciază la 2 500—3 000 calorii/zi ;

— necesarul de calorii trebuie să rezulte în special din aportul crescut de glucide (la febrili, lipidele în cantitate mare sînt mai greu tolerate) ;

— dieta trebuie să asigure necesarul de apă, electroliţi (apreciat din situaţiile pierderilor existente, în funcţie de boală : vărsături, diaree, transpiraţii, polipnee etc.) ;

— alimentaţia trebuie să fie diversificată, să nu omită proteinele (la început din lapte şi derivate, apoi din carne) şi necesarul de vitamine ; deşi preparate în mod dietetic, prînzurile trebuie să fie gustoase şi să fie prezentate într-un mod atrăgător ;

— în general, se consideră că bolnavul însuşi este cel mai bun indicator al nevoilor alimentare, în sensul că revenirea apetitului, apreciată în contextul evoluţiei bolii, justifică de cele mai multe ori renunţarea la restricţiile din prima parte a bolii ;

— dieta trebuie adaptată la diferitele situaţii în cadrul bolilor infecţioase, care impun măsuri speciale. Astfel de situaţii speciale, care vor fi prezentate la capitolele respective, sînt : hepatitele acute virale, tulburările acute de tranzit (holeră, enterite, toxiinfecţii alimentare), atingerile renale din unele boli infecţioase (leptospiroză, septicemie etc.), febra tifoidă, corticoterapia etc. ;

— în convalescenţa bolii infecţioase, regimul alimentar trebuie diversificat şi îmbogăţit, în special în proteine, pentru a se favoriza refacerea după boală şi redobîndirea forţelor organismului.

Alimentaţia sugarului şi a copilului mic impune cunoştinţe speciale de dietetică pediatrică. Bolile infectocontagioase, indiferent de localizare, pot antrena rapid la sugar dezechilibre nutritive grave, pentru evitarea cărora intervenţia medicului, în cadrul dietei, este cel puţin tot atît de importantă ca cea în cadrul celorlalte mijloace terapeutice.

S-au trecut în revistă principalele mijloace terapeutice indicate în bolile infecţioase.

Organizarea activităţii de îngrijire a bolnavului infecţios la domiciliu, în ambulatoriu sau în spital trebuie să ţină seama (alături de problemele epidemiologice) şi de caracterul de *urgenţă*, pe care uneori îl are evoluţia bolilor infecţioase. Din această cauză, dotarea cu trusa de urgenţă portabilă sau cu dulapul cu medicaţia şi instrumentarul de urgenţă din cabinetul medical trebuie asigurată în permanenţă, conform baremurilor indicate de Ministerul Sănătăţii. Alături de medicamentele necesare şi in-

Scanned with OKEN Scanner

strumentarul minimal pentru intervenţii de urgenţă, trebuie să se afle şi cîteva cărţi-îndreptar, din bogata bibliografie românească referitoare la tratamentul stărilor de urgenţă.

Tratamentul antiinfecţios este un capitol al terapiei, cu unele particularităţi care se referă la :

— mijloacele specifice de tratament (seruri imune, imunoglobuline, vaccinuri) şi chimioterapia antiinfecţioasă ;

— caracterul de urgenţă ameninţătoare de viaţă, pe care-l poate îmbrăca boala infecţioasă ;

— necesitatea de a vedea, dincolo de cazul singular tratat, ambianţa epidemică, care a generat cazul, şi măsurile care se impun pentru limitarea transmiterii bolii.

Bibliografie

BALŞ M. G. — Boli infecţioase (introducere în studiul bolilor infecţioase), vol. I, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BLAIR E. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1969, *207*, 333.

BRUCKNER SILVIA (sub redacţia) — Reanimarea şi terapia intensivă, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.

BULLA AL. şi colab. — Micoze viscerale, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

BUŞILĂ V. T. şi DRAGOMIRESCU M. — Tulburări metabolice în patologia infecţioasă, Ed. Facla, Timişoara, 1973.

CONSTANTINESCU D. GR., BOJAR O. — Plante medicinale, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.

CONSTANTINESCU G. şi colab. — Anestezie şi terapie intensivă pentru cadre medii, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

DOBRESCU D. — Farmacodianamie, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977.

DONA D., RĂUŢ C. — Tratamentul şocului, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.

DUCA M. — Inframicrobiologie, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1965.

DUMINICĂ MOISESCU A., TOMA E. — Farmacologie clinică pentru cadre medii, Ed. medicală, Bucureşti, 1974.

DUMINICĂ MOISESCU A., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

DUMITRESCU V. (sub redacţia) — Dezinfecţie, Dezinsecţie, Deratizare, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.

DUNĂREANU H., LUPAŞCU GH. — Investigaţia bacteriologică în clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.

ELDRIGE F., ELERMAN CH., — *Ann. intern. Med.*, 1968, *3*, 569-578.

FILIPESCU Z. şi colab. — Înlocuitori coloidali de plasmă, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

GAVRILĂ I. şi colab. — Boli infecţioase, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1971.

GEIB E., PANAITESCU GH. — Tratamentul antiinflamator nespecific, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

HERZOVI F. — Reanimarea nou-născutului şi a sugarului, Ed. Dacia, 1974.

IVAN M. I. (sub redacţia) — Epidemiologie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1966.

LEVINSKI N. G., ALEXANDER Z. A. — Acute Renal Failure în : The Kidney, ed. Brenner B. M.-W. B. Saunders company Philadelphia — London — Toronto, 1976.

MANOLESCU E. — Farmacologie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975.

MINCU I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE C. — Echilibrul acidobazic, Ed. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1978.

MOGOŞ GH. — Ungenţe în medicina internă, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978.

NESTORESCU N. (sub redacţia) — Bacteriologie medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

NICULESCU GH. şi colab. — Practica terapiei medicamentoase, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.

OPRIAN O. şi colab. — Agenda medicală '79, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.

PĂUN L. — Terapia intensivă în bolile infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

PĂUN R. şi colab. — Terapia imunosupresivă, Ed. medicală, Bucureşti. 1972.

PĂUNESCU-PODEANU AL. — Probleme vechi şi noi de terapeutica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1973.

Scanned with OKEN Scanner

PETRESCU R., BUNGHEZ GH. — Urgenţe cardiovasculare, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
POPA G. — Vademecum de urgenţe medicale, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
POPESCU GR. I., PĂUN R. (sub redacţia) — Bolile alergice, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
PROCA E. — Insuficienţa renală acută, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
ROUX G. — Pétite Chirurgie, ed. a II-a, Masson & Co., Paris, 1941.
SĂRĂŢEANU, D., CERNESCU C. — Vaccinuri virale, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
SHUBIN H. şi colab. — *Amer Heart J.*, 1977, *94*, 112.
STROESCU V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
ŞUTEU I. şi colab. — Şocul, Ed. militară, Bucureşti, 1973.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1976.
VOICULESCU V., STOICA E. — Stările comatoase, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
ZARNEA G. — Microbiologie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1963.
MINISTERUL SĂNĂTĂŢII — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
* * * Apimondia — Nouvelles recherches en apithérapie, 2-e. Symp. intern. d'apithérapie, Bucarest 2-7 sept. 1976. Ed. Apimondia, Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

GENERALITĂȚI DESPRE ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE

Istoric

Chimioterapia antiinfecțioasă, realizare remarcabilă a medicinii, care a modificat profund patologia infecțioasă și prin aceasta a contribuit hotărîtor la apariția unor noi trăsături ale vieții omului modern, privind durata și calitatea vieții lui, datează numai de 3-4 decenii. Începuturile ei trebuie căutate mult timp înainte, în veacul al XVII-lea în America de Sud, odată cu introducerea pe baza unor observații empirice, a tratamentului cu extracte vegetale în malarie (extract de cinchona, conținînd chinina, care avea să fie cunoscută mai tîrziu) și în dizenteria amibiană (extract de rădăcină de ipecacuanha, conținînd alcaloidul emetină).

La sfîrșitul secolului trecut, odată cu dezvoltarea bacteriologiei, se semnalează însușirea unor microorganisme de a stînjeni dezvoltarea altora. Astfel, Pasteur și Joubert observă efectul antagonist al unor germeni aerobi asupra dezvoltării bacteriei carbonoase (1877). Babeș apreciază, cu o genială anticipație, că acțiunea inhibantă se datorește unor substanțe chimice produse de microorganismul antagonist, substanțe care ar putea fi utilizate în clinică (1885). Aplicarea în patologia umană nu avea să întîrzie : administrarea de către Emmerich și Low, în 1899, a unei astfel de substanță produsă de bacilul piocianic (piocianaza) în cazuri de difterie (fără rezultat, în afară de efectul toxic al produsului). În același an, Vuillemin creează termenul de *antibioză*, prin contrast cu cel de simbioză.

Din 1909, atenția celor în căutare de arme antiinfecțioase era canalizată spre lucrările de chimiosinteză ale lui Ehrlich, realizatorul salvarsanului pentru cor..baterea sifilisului și a germaniului pentru combaterea tripanosomiazei. Urmează un alt eveniment remarcabil în istoria chimioterapicelor de sinteză : apariția primei sulfamide (Prontosil), datorată lui Domagh (1935), produs activ în unele infecții streptococice. În acest fel, începuturile antibioticelor sînt estompate de marele interes stîrnit de noi produse de sinteză. Pentru aceasta, observația lui Fleming din 1929 privind liza coloniilor de stafilococ, contaminate întîmplător de mucegaiul *Penicillium notatum*, avea să rămînă timp de mai bine de 10 ani un simplu fapt de observație de la-

Scanned with OKEN Scanner

borator. După 1940, cercetările lui Florey, Abraham și Chain, sprijinite după cum se știe de eforturi conjugate de chimie și tehnologie, în cadrul ambianței ultimului război mondial, au dus la valorificarea observației lui Fleming, izolarea și aplicarea în clinică a penicilinei. Era antibioticelor (nume dat mai tîrziu de Waksman, creatorul streptomicinei) era deschisă. Se cultivă mii de specii de microorganisme (actinomicete, mucegaiuri, bacterii, chiar plante inferioare și superioare), în căutarea unor noi antibiotice. În 1944, se realizează, după cercetarea a mii de tulpini de actinomicete, streptomicina extrasă din *Streptomyces griseus.* În 1947, se obține cloromicetina din *Streptomyces venezuelae,* după căutarea a 6 000 probe de pămînt, cu cercetarea a 20 000 tulpini, pentru a se ajunge la una singură, cea căutată. În 1948, se extrage prima tetraciclină, clortetraciclina, din *Streptomyces aureofaciens,* celelalte două tetracicline urmînd să fie obținute în 1950 și în 1953. În 1950, se realizează prima macrolidă, eritromicina, extrasă de Finlay din *Streptomyces eritreus.*

Pentru extracție, se perfecționează procedeele de biosinteză *dirijată,* folosind anumite condiții de mediu, substanțe nutritive adecvate (de ex., extractul de porumb canalizează biosinteza *P. chrysogenum,* către producerea de benzilpenicilină), precursori chimici (de ex., acidul fenilacetic crește producția de penicilină G, acidul fenoxiacetic crește producția de penicilină V), iradierea pentru obținerea de mutante etc.

Izolarea principiului activ din camerele de fermentație comportă etape de filtrare, eluare, absorbție, extracție chimică etc.

După faza biologică și cea chimică, în faza farmaceutică se realizează produsul medicamentos, care urmează un lung șir de experimentări pe animale, înainte de a fi introdus în clinică.

Alături de *biosinteză,* sinteza chimică a încercat să realizeze antibioticul, reușind în cîteva cazuri (cloramfenicol, cicloserină). De asemenea, s-au realizat produse sintetice, pornind de la structuri obținute prin biosinteză, ajungîndu-se la noi antibiotice cu proprietăți deosebite (vezi „Penicilinele semisintetice").

Concomitent cu descoperirea a noi antibiotice, s-au realizat numeroase chimioterapice ; spectrul lor de acțiune s-a extins de la bacterii la alte microorganisme (virusuri, protozoare) la metazoare și chiar la celulele tumorale (chimioterapia anticanceroasă). În prezent, se cunosc cîteva zeci de mii de antibiotice și un număr mai mare de chimioterapice, dintre care cîteva sute au trecut de etapa experimentării de laborator, fiind aplicate în clinică. Ca și în alte domenii ale științei, s-a produs o adevărată explozie informațională, imposibil de cuprins de către medicul practician. Din această cauză, nevoia unor lucrări schematice, de sinteză și cu aplicație strict practică se impune. Ca și în alte țări, în literatura medicală română există astfel de lucrări monografice (ca cele ale lui M. G. Balș), care alături de informarea medicală curentă, realizată prin publicațiile apărute sub îngrijirea Oficiului Central Farmaceutic, sînt de un real folos în ținerea la curent a medicilor cu realizările pe plan mondial și cu cele ale industriei noastre chimiofarmaceutice în domeniul antibioticelor și al chimioterapicelor.

Scanned with OKEN Scanner

Definiţie

Antibioticele sînt substanţe de origine biologică, produse îndeosebi de microorganisme (actinomicete, mucegaiuri şi bacterii), care pot fi utilizate în tratamentul antiinfecţios pe baza însuşirii ca, în concentraţii foarte mici, să împiedice dezvoltarea agenţilor patogeni (ori să-i omoare), intervenind în metabolismul acestora. Chimioterapicele au aceleaşi însuşiri antiinfecţioase însă sînt substanţe obţinute prin sinteză chimică. Este de observat că acţiunea nu se exercită rapid, ca în cazul dezinfectantelor şi antisepticelor, ci necesită un timp pînă să apară consecinţele intervenţiei lor asupra agentului patogen (sînt, cum le-a caracterizat Fleming, „antiseptice cu acţiune lentă").

S-a arătat mai sus că diferenţa între antibiotice şi chimioterapice nu mai prezintă interes, deoarece sinteza chimică poate înlocui în unele cazuri biosinteza, iar pentru medic diferenţa nu prezintă interes deoarece modul de acţiune, posologia, efectele terapeutice şi reacţiile adverse sînt superpozabile pentru ambele grupe. Încercarea de a le reuni, sub termenul comun de „substanţe antimicrobiene", nu s-a impus, deoarece — pe de o parte — acest termen nu le separă de antiseptice şi dezinfectante (substanţe de asemenea antimicrobiene) şi — pe de altă parte — restrîngerea acţiunii numai asupra microbilor lasă deoparte antibioticele şi chimioterapicele active faţă de alţi agenţi patogeni (virusuri, chlamidii, rickettsii, micoplasme, protozoare).

După cum s-a arătat în capitolul privind generalităţi despre terapia în infecţii, intervenţia antibioticelor şi chimioterapicelor ţinteşte primul termen al trepiedului agent patogen-gazdă-condiţii de mediu, alături de tratamentul specific cu produse biologice (seruri, imunoglobuline şi vaccinuri). În optimismul produs de primele succese răsunătoare ale antibioticoterapiei, s-a considerat rezolvată terapia antiinfecţioasă, supraevaluîndu-se intervenţia asupra agentului patogen. Chiar în prezenţa unui efect bactericid (nu numai bacteriostatic), vindecarea se realizează în ultima instanţă prin mobilizarea mijloacelor de apărare şi de refacere a organismului, ceea ce comportă şi alte intervenţii terapeutice. Din această cauză, denumirea de „substanţe antiinfecţioase", propusă în locul celei de substanţe antibacteriene, de asemenea nu s-a impus, ea încercînd să acorde acestor substanţe însuşiri mai largi şi mai ample decît cele pe care le au.

Antibioticele şi chimioterapicele se deosebesc de antiseptice şi dezinfectante prin faptul că intervenţia acestora asupra microorganismelor este mai rapidă şi brutală, putînd afecta în mare măsură şi celulele gazdei. Din această cauză, se folosesc numai în aplicaţii pe suprafaţa pielii, mucoaselor şi cavităţilor naturale (antiseptice) şi pe mediul ambiant fizic (dezinfectante). Este de observat că această deosebire se reduce în unele cazuri, existînd o apropiere între antiseptice şi chimioterapice. În acest sens, derivaţii de oxichinoleină şi alte „antiseptice" intestinale se pot considera chimioterapice ; pe de altă parte, efectul antibacterian al unor antibiotice, cum ar fi polimixinele şi tirotricina se apropie de cel al detergenţilor cationici (prin rapiditate şi mod de acţiune).

Scanned with OKEN Scanner

Clasificare

Clasificarea antibioticelor şi chimioterapicelor se poate face din multiple puncte de vedere. Astfel, lăsînd la o parte prezentarea lor în mod istoric, în funcţie de data apariţiei (începînd cu sulfamidele, apoi cu penicilina etc.) şi prezentarea în ordinea alfabetică, pe baza denumirii comune internaţionale (D.C.I.), utilizate în unele lucrări (care nu sînt de fapt clasificări), ele se pot împărţi după cum urmează :

Clasificarea după structura chimică. S-au constituit vreo 13 grupe (de natură sulfamidică, aminoacidă ori polipeptidică, nucleozide, glucide-oligozaharide, derivate de acetat, poliacetilenice, macrolide, peptolide etc.), Acest criteriu, deşi are legătură cu însuşiri importante şi, în parte, cu modul de acţiune a antibioticelor, nu prezintă interes pentru clinician.

Clasificarea după modul, locul şi mecanismul de acţiune :

— Acţiune asupra formării *peretelui celulei bacteriene : a)* blocarea asamblării pentapeptidului (cicloserina) ; *b)* oprirea polimerizării lui (bacitracina, vancomicina, ristocetina) ; *c)* împiedicarea interconectării pentapeptidului (penicilinele şi cefalosporinele) ; *d)* degradarea lui (lizostafina, actinomicina).

— Acţiune asupra *funcţiei membranei citoplasmice : a)* tulburarea funcţiei bioenergetice prin decuplarea fosforilării oxidative (gramicidină, tirotricină) ; *b)* afectarea transportului activ dependent de steroli (polienele antifungice) sau dependent de polifosfaţi (polimixinele) ; *c)* tulburarea directă a permeabilităţii (albomicina).

— Acţiune asupra *respiraţiei* celulei bacteriene.

— Blocarea unor microelemente prin acţiune chelatoare (de ex., sechestrarea Mg prin novobiocină).

— Tulburarea proceselor biochimice de *sinteză a proteinelor* şi de reglare a acesteia, *(1)* la nivelul *acizilor nucleici : a)* asamblarea nucleotidelor ; *b)* replicarea informaţiei genetice (acid nalidixic, griseofulvină) ; *c)* transcrierea informaţiei (rifampicină şi novobiocină) ; *(2)* la nivelul *sintezei proteice : a)* activarea aminoacizilor ; *b)* fixarea lor pe ribozomi (cloramfenicol, eritromicină şi alte macrolide) ; *c)* legarea ARNt şi iniţierea lanţului peptidic (tetraciclina, trimetoprim) ; *d)* recunoaşterea codon-anticodon (oligozaharidele) ; *e)* translocare (acid fusidic) ; *f)* elongaţia lanţului peptidic (cloramfenicol) ; *g)* terminarea lanţului peptidic (puromicina).

— Acţiune competitivă prin *substituire de metaboliţi analogi,* în cadrul metabolismului intermediar : sulfamidele inhibă sinteza acidului folic, pe baza analogiei de structură cu acidul paraaminobenzoic ; trimetoprimul inhibă reacţia următoare, din care rezultă acidul folic ; dublul blocaj secvenţial arătat mai sus este realizat de cotrimoxazol.

Clasificarea după spectrul de acţiune asupra agenţilor patogeni este foarte utilă, din punct de vedere practic :

— Antibiotice cu *spectru penicilinic* (active pe coci grampozitivi şi gramnegativi şi bacili grampozitivi).

— Antibiotice cu *spectru streptomicinic* (active pe bacili gramnegativi, coci grampozitivi şi coci gramnegativi).

— Antibiotice cu *spectru larg* (coci grampozitivi şi gramnegativi, bacili grampozitivi şi gramnegativi etc.).

Scanned with OKEN Scanner

— Antibiotice cu *spectru îngust :* antituberculoase, antistafilococice, antifungice, antivirale etc.

Clasificarea după originea de extracţie arată existenţa unor antibiotice provenind din :

— *Penicillium :* peniciline, cefalosporine, griseofulvină.

— *Actinomycetes* (Streptomyces) : streptomicină şi alte aminoglicozide, tetraciclinele, eritromicină etc.

— *Aspergillus :* fumagilină.

— *Bacterii :* bacitracină din B. subtilis, tirotricină sau gramicidină din B. brevis, polimixinele din B. aerosporus.

— Vegetale : fitoncide.

Clasificarea după criteriul clinic-terapeutic, combinat cu cel chimic, mod de acţiune, spectru şi reacţii adverse. Astfel, se grupează antibioticele (eventual şi chimioterapicele) pe familii înrudite :

— *Betalactamine :* peniciline şi cefalosporine.

— *Aminoglicozide* (aminozide) : streptomicina, kanamicina, neomicina, gentamicina, paromomicina etc.

— *Polipeptide :* polimixinele B şi E (colistina).

Aceste trei familii de mai sus cuprind antibiotice bactericide.

— Antibioticele cu *spectru larg :* cloramfenicolul, tetraciclinele, sulfamidele, cotrimoxazolul.

— Antibiotice cu *spectru îngust* (utilizare limitată), care cuprind un grup eterogen : *a)* macrolide (eritromicină, oleandomicină şi spiramicină) ; *b)* false macrolide : peptolide sau sinergistine (pristinamicina, stafilomicina) ; lincomicina şi clindamicina ; rifamicina şi rifampicina ; novobiocina ; *c)* alte antistafilococice de excepţie (vancomicina, lizostafina, acid fusidic etc.).

— Chimioterapice (şi antibiotice) cu *utilizare specială : a)* antituberculoase ; *b)* în infecţii urinare ; *c)* în infecţii digestive (pe cale orală) ; *d)* antifungice ; *e)* antivirale ; *f)* antiparazitare ; *g)* anticanceroase.

Denumirea antibioticelor şi chimioterapicelor creează mari dificultăţi medicului practician, obligat să recunoască o aceeaşi substanţă printre multiple nume depuse de firmele producătoare. Din această cauză, trebuie reţinută *denumirea comună internaţională* (D.C.I.), formulată de experţii O.M.S., care a fost utilizată în text şi în această lucrare.

Denumirile comerciale, în această lucrare, sînt scrise între paranteze, cu majusculă la prima literă ; denumirile comerciale ale medicamentelor produse în ţara noastră sînt tipărite şi cu litere *cursive.* În tabele, denumirile comerciale au fost trecute în coloana specificată ca atare.

Activitatea antibacteriană a antibioticelor şi a chimioterapicelor

Principala însuşire a substanţelor antibiotice şi a chimioterapicelor, însuşire care condiţionează utilizarea lor terapeutică, este acţiunea îndreptată împotriva microorganismelor patogene. Modul de acţiune poate fi *bacteriostatic,* adică oprirea dezvoltării microorganismului, sau *bactericid,* adică omorîrea acestuia. Delimitarea celor două moduri de acţiune nu este netă, intervenind şi alţi factori, ca : ritmul de multiplicare a germenilor, concentraţia antibioticului la locul infecţiei, asocieri de antibiotice etc.

S-a arătat mai sus că betalactaminele împiedică sinteza peretelui bac-

Scanned with OKEN Scanner

terian, au efect bactericid, condiţionat de multiplicarea intensă a germenilor, fază în care procesul de sinteză al peretelui este activ. Pierderea peretelui, aşa cum se întîmplă odată cu formarea sferoplaştilor (forme L), asigură bacteriei rezistenţă faţă de betalactamine. Tot efect bactericid exercită antibioticele care intervin asupra membranei citoplasmice (polimixinele B şi E) ; efectul nu este condiţionat de ritmul de multiplicare bacteriană. Dintre antibioticele care intervin la nivelul multiplelor etape ale biosintezei de acizi nucleici şi proteine, aminoglicozidele şi rifampicina au efect bactericid ; active şi în faza de repaus a germenilor, ele sînt şi mai eficiente atunci cînd metabolismul celulei bacteriene este intens. Pătrunderea aminoglicozidelor în corpul bacterian, la locul acţiunii lor, este ajutată de îndepărtarea peretelui bacterian ; astfel se explică efectul sinergic al asocierii betalactaminelor cu aminoglicozidele.

Antibioticele bactericide sînt indicate în infecţiile cu evoluţie rapidă şi severă, în care mobilizarea mecanismelor de apărare a organismului poate fi devansată de mersul acut al bolii şi în infecţiile care apar pe teren imunodeprimat sau cu slabă rezistenţă (prematuri, nou-născuţi, bătrîni etc.).

Antibioticele bacteriostatice sînt eficiente în tratamentul infecţiilor uşoare sau medii, în care apărarea organismului faţă de infecţie este ajutată de oprirea multiplicării agentului patogen. De altfel, şi în cazul efectului bactericid boala este înlăturată, în ultima instanţă, tot prin intervenţia mijloacelor de apărare ale gazdei.

Spectrul de acţiune este reprezentat de totalitatea microorganismelor asupra cărora este eficient un antibiotic. S-a arătat (la clasificarea după spectru) că antibioticele pot avea un cîmp mai mare de acţiune (spectru larg) sau un domeniu mai restrîns (spectru îngust). Trebuie observat că după un timp, odată cu utilizarea, în special excesivă, a unui antibiotic, spectrul iniţial se reduce prin dobîndirea de rezistenţă secundară de către unele tulpini sau specii microbiene. De aceea, tabelele şi prospectele, care prezintă spectrul de acţiune, trebuie privite în mod critic. Există desigur specii bacteriene, a căror sensibilitate iniţială faţă de unele antibiotice a rămas neschimbată, aşa cum sînt streptococii beta-hemolitici, Treponema pallidum şi, în ceva mai mică măsură, pneumococii şi neisseriile patogene faţă de penicilina G. În multe alte cazuri, este necesar să se determine chimiosensibilitatea unor germeni, ca : stafilococi producători de penicilinază, marea majoritate a bacililor gramnegativi, enterococii etc.

Antibiograma, efectuată respectînd reţetele de standardizare (privind calitatea şi cantitatea mediului nutritiv, a microcomprimatelor cu antibiotice, a germenilor testaţi, a exprimării rezultatelor etc.), furnizează deseori clinicianului informaţii utile pentru tratament. Este mai ales necesar să se cunoască ce antibiotice nu sînt active sau sînt îndoielnice, pentru a se alege cele eventual active. În acest sens, se poate vorbi alături de spectrul de acţiune şi de un „spectru de inactivitate" a antibioticelor, necesar a fi şi el cunoscut.

Rezistenţa microbiană faţă de antibiotice este o noţiune corelată clinic, în sensul că se consideră rezistenţi germenii care nu sînt stînjeniţi de concentraţiile sanguine şi tisulare, obţinute după administrarea unui antibiotic în doze nenocive pentru

Scanned with OKEN Scanner

organism. Rezistența *naturală* sau *spontană* a unei specii este un caracter genetic, care se datorește fie lipsei unei structuri sau unei verigi metabolice asupra cărora acționează antibioticul, fie nepătrunderii acestuia, fie unor echipamente enzimatice, care inactivează antibioticul. Există o rezistență *primară*, deci fără contact prealabil cu substanța antibiotică, la unele tulpini din sînul unei populații bacteriene, în general sensibilă. Rezistența *secundară* sau *dobîndită* este consecința selecției tulpinilor cu rezistență primară în cursul unei antibioticoterapii. Ea se poate instala rapid într-o singură treaptă (la streptomicină, rifampicină, acid nalidixic) sau lent, în trepte mici succesive (de tip penicilinic) ; o situație intermediară prezintă macrolidele. Rezistența prin *transferul* episomilor (molecule circulare de ADN extracromozomial, conținînd *factorul R de rezistență* la antibiotice), apare la populații microbiene, care nu au venit în contact cu antibioticele, în schimb au fost „infectate" cu acest material genetic, provenit de la alte tulpini sau chiar specii ; fenomenul a fost descris mai ales în cadrul florei intestinale. Modalitățile dobîndirii chimiorezistenței sînt diverse, la fel și mecanismele biochimice, care le stau la bază. Aceasta face ca rezistența față de un antibiotic să se manifeste și față de alte antibiotice înrudite, din aceeași familie *(rezistență încrucișată)*.

Capacitatea bacteriilor de a dezvolta rezistență pe cale ereditară sau prin transfer de la o celulă la alta are drept consecință eșecul antibioticoterapiei. Pentru prevenirea instalării rezistenței se impun : limitarea tratamentului numai în situațiile care îl impun ; restrîngerea profilaxiei cu antibiotice ; alegerea antibioticului activ, la nevoie conform antibiogramei ; evitarea dozelor mici și a tratamentului îndelungat, în special în cazul antibioticelor față de care rezistența se instalează rapid ; recurgerea în unele cazuri la asocieri de antibiotice, pentru împiedicarea rezistenței, ca în tratamentul antituberculos.

Farmacocinetica

Antibioticele se prezintă sub formă de soluții sau pulberi, care urmează să fie dizolvate în soluție fiziologică (mai rar în soluție glucozată izotonică) înainte de utilizare. Stabilitatea, durata de valabilitate, modul de conservare pentru fiecare preparat medicamentos trebuie cunoscute din prospectele și etichetele care le însoțesc.

În funcție de structura lor chimică, unele antibiotice au reacție *acidă* (peniciline, cefalosporine, tetracicline, acid nalidixic, nitrofurantoină, sulfamide), iar altele au reacție *bazică* (aminoglicozide, macrolide, polimixine, lincomicină, rifampicină). Există valori optime ale pH-ului, în afara cărora, activitatea antibioticului poate fi stînjenită. Aceasta face ca unele substanțe să nu poată fi administrate pe cale orală, fiind inactivate de aciditatea gastrică. În același sens, se evită dizolvarea unor antibiotice, ca penicilinele în soluții glucozate, al căror pH este acid. Chimioterapicele și antibioticele utilizate în infecțiile urinare pot fi ajutate sau, dimpotrivă, stînjenite apreciabil de reacția urinii, acidă ori alcalină.

Cunoașterea proprietăților farmacocinetice ale antibioticelor este tot atît de necesară, ca și cunoașterea proprietăților antibacteriene.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetica urmăreşte soarta medicamentului după introducerea lui în organism (pe diferite căi : orală, parenterală) şi anume : resorbţia şi distribuţia (faza de invazie) ; legarea de receptorii nespecifici şi specifici ; metabolismul şi excreţia (faza de eliminare). Realizarea concentraţiilor biologice eficiente de antibiotic la locul infecţiei, pe timp suficient, condiţionează obţinerea efectului terapeutic. Nivelurile de antibiotic realizate în sînge, proporţia în care medicamentul se leagă de proteinele sanguine, concentraţiile tisulare rezultate din coeficientul de repartiţie (difuziune) între sînge şi ţesuturi (plămîni, căi urinare şi biliare, L.C.R. şi ţesutul nervos etc.), modul de catabolizare, calea de eliminare în formă activă ori inactivă (digestivă, urinară) sînt tot atîtea date farmacocinetice caracteristice, care vor fi prezentate succint, odată cu trecerea în revistă a familiilor de antibiotice şi chimioterapice.

Timpul de înjumătăţire al unui antibiotic (T_{50}) arată persistenţa lui în organism şi impune un anumit ritm de administrare ; el este în funcţie de starea emonctoriului renal (timpul de înjumătăţire este în condiţii normale de : 1/2 oră pentru penicilină, 2—3 ore pentru streptomicină, 6 ore pentru tetraciclină, 1 1/2 ore pentru eritromicină etc.).

Datele de farmacocinetică prezentate în prospecte trebuie interpretate în mod critic, în sensul adaptării lor la condiţiile concrete ale subiectului tratat (vîrstă, sex, stare fiziologică, tare organice, particularităţi biologice individuale). Astfel se poate aplica o antibioticoterapie eficientă şi nenocivă, în sensul evitării efectelor adverse.

Practica antibioticoterapiei

Instituirea unui tratament cu antibiotice trebuie să fie o decizie gîndită, care să aibă în vedere, pe de o parte, eficienţa scontată şi argumentată şi, pe de altă parte, riscurile inerente ale unei terapii, care nu este lipsită de efecte nedorite. De asemenea, trebuie încă odată subliniat faptul că, în ultima instanţă, vindecarea depinde de un complex de măsuri terapeutice, în cadrul cărora chimioterapia reprezintă o metodă majoră, însă nu singura.

Pentru o antibioticoterapie aplicată corect, medicul trebuie să aibă cunoştinţe de *patologie infecţioasă* (stabilirea diagnosticului etiologic pe date clinice, paraclinice şi de laborator, cu înţelegerea mecanismelor fiziopatologice), de *bacteriologie* (cunoaşterea şi recunoaşterea agentului patogen, a localizării şi a biologiei lui şi a chimiosensibilităţii) şi de *farmacologie* (cunoaşterea proprietăţilor antibacteriene farmacocinetice şi a reacţiilor adverse la subiectul respectiv).

S-au arătat mai sus etapele şi datele, pe care se precizează diagnosticul unei boli infecţioase. Recurgerea la chimioterapie se face numai în boli determinate de agenţi patogeni sensibili. S-a subliniat deseori în literatura medicală eroarea care se face, administrînd antibiotice la bolnavi, presupuşi infecţioşi, la bolnavi cu infecţii virale etc. Se greşeşte, de asemenea, prin indicaţii excesive profilactice ; acoperirea printr-o „umbrelă de antibiotice" în situaţii medicale şi mai ales chirurgicale este o falsă securitate, care mai mult prejudiciază.

Profilaxia cu antibiotice sau *cu chimioterapice* are indicaţii restrînse :

Scanned with OKEN Scanner

pericol iminent al unei infecţii severe cu germeni sensibili ; timp limitat pentru împiedicarea instalării rezistenţei şi a reacţiilor adverse ; alegerea unui antibiotic nealergizant activ şi cu spectru îngust ; doze normale de antibiotic ; aplicarea la un număr limitat de persoane. Exemple de profilaxie de scurtă durată : expunere prin contact foarte apropiat cu anumite boli contagioase (meningită meningococică, scarlatină, difterie, holeră, pestă, boli venerice etc.) ; expuneri după accidente profesionale (de laborator) în rickettsioze etc. ; intervenţii chirurgicale pe plăgi foarte murdare, fracturi deschise, plăgi penetrante în cavităţi naturale etc. ; profilaxie antitetanică după plăgi tetanigene ; intervenţii la valvulopatii reumatismale etc. Profilaxia de durată şi-a probat utilitatea în reumatismul articular acut, în tuberculoză şi în malarie.

Odată stabilită *indicaţia curativă*, alegerea preparatului cel mai eficient în boala respectivă este al doilea timp important în practica antibioticoterapiei. Aceasta se poate face uneori numai pe baza diagnosticului clinic, ca în scarlatină, erizipel etc., în care agentul patogen, streptococul betahemolitic din grupul A, impune recurgerea la penicilină, antibiotic faţă de care şi-a păstrat nemodificată sensibilitatea. De multe ori, este necesară izolarea şi recunoaşterea agentului patogen, ca în infecţiile plurietiologice (pneumonii, meningite, infecţii biliare, urinare etc.) şi efectuarea antibiogramei. Investigaţia bacteriologică şi rezultatul ei trebuie corelate cu contextul clinic, pentru a se evita erori de felul considerării unui germen saprofit drept cauză a bolii şi prescrierii necorespunzătoare a tratamentului.

Monoterapia antibiotică este cel mai des indicată.

Recurgerea la *asocieri de antibiotice*, fiecare în doză eficientă, urmăreşte lărgirea spectrului antibacterian, întîrzierea dezvoltării rezistenţei şi creşterea activităţii antibacteriene prin efect sinergic. Asocierea de antibiotice trebuie să nu antreneze cumularea de efecte toxice, să respecte contraindicaţiile (de ex., un bacteriostatic cu un bactericid) şi să evite amestecul de substanţe incompatibile din punct de vedere chimic.

Schema de administrare a antibioticului se referă la doză, cale de administrare, ritm de administrare şi durata tratamentului. Stabilirea dozei optime se face în funcţie de greutatea corporală, de toxicitatea antibioticului şi de natura infecţiei (localizare, severitate etc.). La copil, posologia se calculează după indicaţiile din prospect, care precizează cantitatea de antibiotic pe kilocorp şi pe zi, sau în mod orientativ, după Von Harnack, pornindu-se de la doza adultului, corelată în funcţie de vîrstă (1/6 din doza pentru adult, la 3 luni ; 1/5, la 6 luni ; 1/4, la 1 an ; 1/3, la 3 ani ; 1/2, între 6 şi 9 ani ; 2/3, între 10 şi 12 1/2 ani). Un calcul mai precis se referă la suprafaţa corporală luată din nonogramă şi se face după formula :

$$\frac{\text{Suprafaţa copilului}}{\text{Suprafaţa adultului (circa 1,7 m}^2\text{)}} \times \text{Doza pentru adult} = \text{Doza pentru copil}$$

Cu excepţia penicilinelor, practic lipsite de prag toxic, pentru toate celelalte antibiotice şi chimioterapice, *doza* ţine seama de reacţiile adverse

imediate sau acumulate. Forțarea dozelor obișnuite se poate încerca în infecții foarte grave și numai în faza inițială de atac a tratamentului, pentru o încărcare optimă a organismului, urmînd ca doxele de întreținere să fie cele obișnuite, sau corelate în funcție de starea aparatului renal. Numai în cîteva situații, este prudent ca doza inițială să fie mai mică, 1/2 sau 1/3 din cea obișnuită, pentru a se evita reacții de tip Herxheimer, cu eliberare de endotoxină bacteriană (febră tifoidă, bruceloză, tuse convulsivă, lues).

Calea de administrare se alege în funcție de natura și localizarea infecției și de forma sub care se prezintă antibioticul ales. Este, în general, preferată calea orală, mai comodă și fiziologică, însă administrarea parenterală (i.m. sau i.v., aceasta din urmă în perfuzie sau cu seringa) se impune în infecții sistemice și (sau) severe. Calea locală (intestinală, pentru substanțele neresorbabile ; în cavități, L.C.R., seroase, articulații, vezica urinară, focare septice ; aplicații pe piele ori mucoase ; clisme ; aerosoli etc.) se utilizează cu discernămînt, respectîndu-se contraindicațiile, efectele alergizante în primul rînd.

Ritmul de administrare ține seama de timpul de înjumătățire a antibioticului, de nivelurile urmărite în sînge și țesuturi și de timpul de contact între antibiotic și agent patogen, util pentru efectul antiinfecțios. În general, se urmărește menținerea constantă a unor concentrații superioare celei minime inhibitorii sau bactericide pentru germenul în cauză. În unele infecții, cum ar fi endocarditele subacute, și după unii autori și în alte situații, se administrează antibioticul (antibioticele asociate) în două prize pe zi (la 12 ore), pentru a se obține concentrații mari bactericide intermitente, cu pauze între ele, în timpul cărora germenii își reiau multiplicarea, fiind astfel surprinși la viitoarea administrare în condiții în care antibioticul este mai activ.

Durata totală a tratamentului se stabilește de la caz la caz, în funcție de evoluția bolii. Efectul se apreciază, în primul rînd, clinic (scăderea febrei, diminuarea celorlalte semne de boală), apoi prin examene de laborator (normalizarea leucogramei, a V.S.H., dispariția germenilor din focarul infecțios etc.).

În infecțiile grave sistemice, se controlează *eficiența antibioticoterapiei* și prin controlul periodic al nivelurilor antibacteriene (bacteriostatice și bactericide), față de germenul cauzal, obținut în sînge și țesuturi (NEI = nivel de eficiență inhibitorie =numitorul diluției maxime de ser sau de alte lichide tisulare, care oprește dezvoltarea propriului germen ; NEB = nivel de eficiență bactericidă). Aceste determinări de laborator clinic nu sînt cu nimic mai complicate decît testarea chimiosensibilității în mod difuzimetric sau prin diluții, pentru precizarea CMI (concentrația minimă inhibitorie) și CMB (concentrația minimă bactericidă) exprimată în mcg ori în unități pe 1 ml a unui antibiotic față de germenul cauzal. Cercetarea nivelurilor de antibiotic din sînge este necesară și în cazul terapiei prelungite cu aminoglicozide, în special la bolnavi deficienți renali, pentru a sesiza din timp concentrațiile mari, periculoase și pentru a trece la administrarea în ritm lent a dozelor (la 24—48, chiar la 72 de ore).

Conducerea tratamentului cere fermitate și experiență. În infecțiile grave, deseori se greșește modificînd tot la 2—3 zile antibioticele (din cau-

Scanned with OKEN Scanner

za persistenței febrei și celorlalte simptome), considerîndu-le ineficiente. Se ajunge, în acest fel, ca după 2 săptămîni de tratament al unei septicemii să se fi încercat 10 sau chiar mai multe antibiotice. Aceste greșeli sînt consecința greșelii princeps de a nu se încerca pe toate căile izolarea agentului patogen (culturi din focarul inițial și din metastaze, hemoculturi repetate), *înainte* de a se începe tratamentul antibacterian. Singura modificare rațională a schemei terapeutice (inițial stabilite empiric) este rezultatul antibiogramei germenilor izolați, care parvine mai tîrziu, Intervenția chimiorezistenței trebuie luată în considerare mai tîrziu, în condițiile unui tratament ineficient.

În ce privește modul de aplicare a antibioticoterapiei, s-au stabilit unele *scheme de tratament* în unele boli (tetraciclină „în șoc" în dizenterie ; penicilină în infecțiile streptococice ; „minut tratamentul" în gonoree ; chimioterapia antituberculoasă etc.). Aceste scheme, deoseori aplicabile, nu pot acoperi totalitatea cazurilor, în care medicul singur este în măsură să individualizeze fiecare tratament, în funcție de particularitățile bolii și de terenul pe care ea evoluează.

În infecțiile acute, durata antibioticoterapiei este în general de 3—5—10 zile, rareori mai mult. Prelungirea ei se impune în boli ca endocardită și septicemie, infecții urinare, tuberculoză, bronșită cronică, osteomielită cronică etc. În aceste cazuri, alegerea antibioticului sau a asocierii de antibiotice trebuie să țină seama de pericolul efectelor toxice și al apariției rezistenței. Betalactaminele, tetraciclinele, sulfamidele și nitrofuranii se pretează la tratamente prelungite. Macrolidele, rifampicina, aminoglicozidele și acidul nalidixic antrenează mai rapid fenomenul de rezistență, din această cauză nefiind indicate în tratamente de durată (exceptînd asocierea rifampicinei cu aminoglicozidele și cu alte chimioterapice în tratamentul tuberculozei, asocierea sinergică dintre betalactamine și aminoglicozide în endocardite subacute cu streptococ viridans sau cu enterococ).

Reacțiile adverse la antibiotice și chimioterapice

Orice antibiotic poate prezenta reacții adverse (efecte secundare nedorite), astfel că antibioticoterapia impune la aprecierea critică a beneficiilor pe care le aduce, în raport cu neajunsurile posibile. Ele trebuie bine cunoscute și, în parte, pot fi prevenite sau atenuate. Se vor descrie : intoleranța locală, efectele toxice, alergice și biologice.

Intoleranța locală. Se manifestă prin tulburări la locul administrării.

Intoleranța gastrică, exprimată prin grețuri, senzație neplăcută (gust metalic), vărsături și jenă epigastrică, poate să apară în unele cazuri după administrarea orală a unor antibiotice și chimioterapice, ca : tetracicline, peniciline și derivate semisintetice orale, macrolide, cloramfenicol, sulfamide, acid nalidixic, nitrofurantoină, izoniazidă, etionamidă, etambutol, pirazinamidă, griseofulvină, nistatină etc. Pentru prevenirea și atenuarea acestor neajunsuri, se recomandă ca administrarea să se facă după mese (cu excepția penicilinelor care trebuie administrate pe stomacul gol pentru o mai bună absorbție).

Durerile locale, care apar după injecțiile intramusculare cu penicilină G, meticilină, cefalosporine, pot

Scanned with OKEN Scanner

fi uneori destul de intense, în special după doze mari. Penicilina G sodică este mai puţin dureroasă decît cea potasică ; se va administra în concentraţie de 100 000 U.I. pe 1 ml de soluţie fiziologică, nu mai concentrată, pentru a se evita iritaţia locală. Adăugarea de xilină ori de novocainã la soluţiile injectate este contraindicată.

Iritaţia venoasă (roşeaţă, durere, cordon flebitic) poate să apară după injecţiile intravenoase cu rolitetraciclină (*Solvocilin*, Reverin), eritromicină lactobionat, cefalosporine, amfotericină B.

Manifestări toxice severe (convulsii, plegii, uneori deces) pot surveni la adult, după *injecţia intrarahidiană* de : penicilină G în doză de peste 20 000 U.I. ; streptomicină peste 100 mg ; kanamicină peste 10 mg ; gentamicină peste 5 mg ; colistină peste 3 mg.

După *administrarea locală în seroase*, mai ales intraperitoneal, a aminoglicozidelor şi polimixinelor, s-a descris un accident de temut manifestat prin apnee, care are la bază blocajul neuromuscular, analog celui produs de curarizante ; el apare în timpul anesteziei generale.

Efecte toxice. Acestea apar ca urmare a supradozării sau acumulării după administrări prelungite, mai ales la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică. Ele sînt, în general, corelate cu activitatea antibacteriană, existînd după cum se ştie o margine de securitate între doza toxică faţă de celula bacteriană şi cea faţă de celula gazdei. Pentru peniciline, care acţionează la nivelul unei structuri care lipseşte la celulele gazdei (perete bacterian), efectul nedorit este practic absent (antibiotice fără prag toxic). Pentru majoritatea antibioticelor şi chimioterapicelor însă, apropierea între doza optimă terapeutică şi cea nocivă pentru bolnav este posibilă în condiţii particulare (prematuritate, nou-născuţi, deficienţe hepatorenale preexistente ori antrenate de boala infecţioasă care trebuie tratată).

a) *Ototoxicitatea* este expresia tulburărilor la nivelul celulelor senzoriale ale melcului şi labirintului, exercitate de unele antibiotice, care se concentrează şi persistă în perilimfă. Dihidrostreptomicina afectează în primul rînd auzul (leziuni cohleare ireversibile), pe cînd sulfatul de streptomicină afectează echilibrul (leziuni de labirint reversibile), acesta putînd fi supleat în parte, prin alte mecanisme. Din această cauză, dihidrostreptomicina a fost scoasă din uz. Dintre aminoglicozide, neomicina (de asemenea, scoasă din uz parenteral), kanamicina şi (în mai mică măsură) gentamicina pot antrena surditate ; la fel, polimixinele B şi E (colistina). Pentru recunoaşterea cît mai precoce a tulburărilor de auz, este indicat, în special la persoanele în vîrstă şi la renali, controlul prin audiogramă, care arată ca prim semnal de alarmă scăderea percepţiei pentru sunetele înalte. În cazul administrării prelungite de necesitate a acestor antibiotice, determinarea nivelurilor sanguine în mod periodic poate semnala din timp atingerea unor valori mari, periculoase. Aplicarea locală în ureche a cloramfenicolului este contraindicată, putînd duce la efecte ototoxice.

b) *Nefrotoxicitatea* rezultă, pe de o parte, din debitul mare sanguin, care trece prin rinichi, aducînd odată cu sîngele şi substanţele antibacteriene şi, pe de altă parte, din faptul că majoritatea acestor substanţe (cu excepţia amfotericinei cu eliminare necunoscută şi a cloramfenicolului,

Scanned with OKEN Scanner

eritromicinei, rifampicinei şi doxiciclinei cu eliminare hepatică) se elimină pe cale renală. Unele se elimină glomerular (cefaloridina, streptomicina şi aminoglicozidele, polimixinele şi tetraciclinele, acestea din urmă eliminîndu-se în parte şi hepatic), iar altele tubular (cefalotina, penicilinele etc.).

Mecanismele şi locul de acţiune pentru efectul nefrotoxic sînt diferite, în funcţie de antibiotic şi de starea funcţională renală preexistentă sau antrenată de boală : efect prerenal (tulburări electrolitice, efect anabolic), efect glomerular (hipersensibilizare), efect tubular proximal (necroză tubulară) şi distal, efect pe tubii colectori (obstrucţie) şi efect pe interstiţiul renal (nefrită interstiţială). Dintre antibiotice şi chimioterapice, pot antrena tulburări renale pe lîngă cele ototoxice arătate mai sus care pot da necroză tubulară (aminoglicozide, polimixine), şi altele, ca : amfotericina B, griseofulvina, cefaloridina, sulfamidele, tetraciclinele (mai ales cele stocate, vechi), vancomicina etc. S-au descris şi cazuri de nefrite interstiţiale de natură alergică, apărute după penicilină G şi ampicilină. În legătură cu dozele mari de penicilină G sodică sau potasică, trebuie avut în vedere tulburările electrolitice cu răsunet renal, antrenate de aportul crescut de sodiu sau, respectiv, de potasiu.

Recunoaşterea din timp a tulburărilor renale se face prin examene repetate de urină, de uree în sînge, clearance la creatinină etc. În funcţie de rezultatele acestora, se poate aprecia starea funcţională renală (creatinina serică sub 1,3 mg% arată o funcţie renală peste 50% din normal ; între 1,3 şi 2,5 mg% arată 25—50% ; între 2,5 şi 10 mg% arată 10—25% ; peste 10 mg% arată scăderea funcţiei renale sub 10% din normal). După aceste valori sau după diferite calcule, raportate la clearance-ul la creatinină, se stabileşte intervalul la care trebuie administrată doza de antibiotic. În astfel de cazuri determinările de nivel seric de antibiotic sînt foarte necesare.

Instituirea unui tratament antibacterian la bolnavi cu insuficienţă renală trebuie să ţină seama în cea mai mare măsură de potenţialul nefrotoxic al antibioticelor cu eliminare renală. Chiar şi cele mai puţin nefrotoxice se pot acumula prin deficit renal de eliminare, putînd antrena apariţia altor reacţii adverse. Sînt nenocive pentru rinichiul insuficient antibioticele care nu se elimină pe cale renală (vezi mai sus), cu excepţia amfotericinei B. În cazurile cu insuficienţă renală, sînt contraindicate şi chimioterapicele cu eliminare exclusiv renală, care se utilizează în infecţiile urinare (acid nalidixic, nitrofurantoină, sulfamide acute).

Asocierile de antibiotice nefrotoxice sînt deosebit de periculoase, ele fiind contraindicate. În acest sens, lăsînd la o parte asocierea a două aminoglicozide, care este o eroare bine stabilită, asocierea unei betalactamine cu un aminoglicozid, asociere bine justificată pentru efectul sinergic, nu trebuie să utilizeze cefaloridină. Deci nu se vor administra gentamicină + cefaloridină (aceasta din urmă trebuie înlocuită cu cefalotină, care este mai puţin nefrotoxică). Asocierea furosemidului cu antibioticele nefrotoxice este, de asemenea, periculoasă.

c) *Hepatotoxicitatea* este mai puţin frecventă decît nefrotoxicitatea şi se manifestă rareori clinic, prin icter, mai des prin alterarea probelor hepatice (TGP, fosfatază alcalină etc.). Mecanismul nu este întotdeauna pre-

Scanned with OKEN Scanner

cizat : trebuie avută în vedere eliminarea — uneori chiar concentrarea — unor antibiotice în ficat şi bilă, posibilitatea apariţiei unor manifestări de sensibilizare şi existenţa unor particularităţi individuale genetice cu deficit enzimatic hepatocitar latent. De asemenea, existenţa unor suferinţe hepatice anterioare impune prudenţă în utilizarea antibioticelor cu eliminare hepatică sau a celor cunoscute hepatotoxice. Tetraciclina administrată intravenos poate altera probele hepatice şi poate antrena chiar sindrom icteric ; la femeile gravide, acest efect toxic este mai frecvent, putîndu-se observa steatoză hepatică icterigenă, uneori cu necroză. Colestaza intralobulară poate să apară după oleandomicină (TAO = triacetiloleandomicină), după eritromicină (estolat) şi, mai rar, după lincomicină. Sulfamidele sînt hepatotoxice în special la nou-născuţi şi la prematuri, la care apariţia icterului trebuie pusă în legătură şi cu legarea sulfamidelor de proteinele sanguine şi deplasarea bilirubinei indirecte de pe acest suport (pericolul icterului nuclear) ; de asemenea, trebuie amintită imaturitatea enzimatică a ficatului la această vîrstă. Deficitul se poate exprima în cazul administrării de cloramfenicol prin acumularea acestuia în sînge prin deficit de glicuronoconjugare la nivel hepatic şi apariţia „sindromului cenuşiu“ (stare gravă cu colaps vascular periferic).

La suferinzi hepatici, cotrimoxazolul, acidul nalidixic, griseofulvina şi chimioterapicele antituberculoase (izoniazidă, pirazinamidă), ca şi rifampicina trebuie în general evitate sau administrate cu prudenţă, sub control periodic clinic şi de laborator.

d) *Efectele neurotoxice* se pot manifesta la nivelul sistemului nervos central prin convulsii, produse de doze foarte mari de penicilină G (mai rar de carbenicilină), administrate parenteral la bolnavi cu meningită, la care permeabilitatea hematoencefalică este mult mai crescută. Convulsii, halucinaţii sau stări psihotice au fost descrise după acid nalidixic şi după cicloserină, Cefaleea şi vertijul care survin uneori după sulfamide sau după nitrofurantoină au fost considerate efecte neurotoxice centrale. Nevrita de nerv optic şi alte tulburări ale vederii s-au raportat după etambutol sau după cloramfenicol. Tulburări de tip polinevrită (parestezii şi alte tulburări de sensibilitate, modificări de reflexe şi paralizii) pot să apară după derivaţi de nitrofuran şi după izoniazidă. Prevenirea polinevritei prin izoniazidă se face prin administrarea de vitamină B_6 (piridoxină).

e) *Medulotoxicitatea* exprimată clinic şi hematologic prin agranulocitoză, anemie aplastică sau pancitopenie sanguină poate fi produsă de cloramfenicol şi de cotrimoxazol, mai rar de sulfamide — în special la copil — şi încă mai rar de derivaţii de nitrofuran şi de alte antibiotice şi chimioterapice. Gravitatea accidentelor medulare determinate de cloramfenicol impune rezervă în administrarea acestui antibiotic, care trebuie păstrat numai în cazurile de strictă necesitate. Deoarece efectul deprimant medular poate să apară şi după numai cîteva prize, nu doar prin acumularea unei anumite cantităţi, se consideră posibilă intervenţia şi a unui mecanism de sensibilizare, pe lîngă cel toxic propriu-zis. Incidenţa cu care apare acest accident redutabil este de 1 la 20 000 pînă la 1 la 1 000 000.

Alte modificări sanguine, care recunosc un mecanism alergic, se ma-

Scanned with OKEN Scanner

nifestă prin leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică, eozinofilie ; apar după o mare varietate de substanţe, antibiotice şi chimioterapice.

Este de aceea indicat controlul hemoleucogramei în tratamentele prelungite.

f) *Efectele teratogene*, cu perturbări ale embrionului şi ale fătului, în urma antibioticoterapiei, aplicate în cursul sarcinii, impun evitarea următoarelor substanţe : tetraciclinele (care pot inhiba creşterea oaselor şi pot produce îngălbenirea dinţilor, prin fixarea lor pe celulele în plină multiplicare ; de asemenea, pot determina icter nuclear), cloramfenicolul (care în ultimele zile de sarcină poate duce la „sindrom cenuşiu", amintit mai sus), aminoglicozidele (care pot duce la surditate atît la mamă, cît mai ales la făt), sulfamidele (care pot antrena tulburări sanguine şi icter nuclear), nitrofuranii şi acidul nalidixic (care pot determina anemii hemolitice), rifampicina (puternic inhibant al sintezei de proteine şi de acizi nucleici), cotrimoxazolul (asocierea unui citostatic cu sulfamidă), chimioterapicele antituberculoase (toate potenţial teratogene).

Se pot administra, pe toată perioada de sarcină, betalactaminele şi eritromicina. În funcţie de vîrsta sarcinii şi de necesităţi imperioase de antibioticoterapie, se poate recurge pentru scurt timp şi la alte antibiotice (de ex., tetraciclina înainte de luna a 3-a, sulfamide, evitînd de asemenea ultima perioadă de sarcină).

La prematuri şi la nou-născuţi, la care reacţiile adverse sînt favorizate, din cauza particularităţilor biologice (în special hepatice şi renale), instituirea antibioticoterapiei se face cu multă prudenţă. Sînt indicate : penicilinele, cefalosporinele, eritromicina, lincomicina. Sînt indicate, dar numai în infecţii care ameninţă viaţa : cloramfenicolul, procainpenicilina, aminoglicozidele, polimixinele, nistatina şi tetraciclinele. Sînt contraindicate : izoniazida, sulfamidele, acidul nalidixic, novobiocina.

Efecte secundare alergice. Aceste reacţii adverse pot să apară după orice antibiotic şi chimioterapic. Nu depind de doză, ca efectele toxice, şi sînt favorizate de factori predispozanţi, ca : teren alergic, vîrstă şi contacte anterioare (în special aplicaţiile locale, aerosolii, sînt sensibilizante). Originea alergiei poate fi însăşi substanţa antibacteriană, produşii ei de transformare ori de degradare în organism sau excipienţii, adjuvanţii (procaina de exemplu) şi impurităţile care însoţesc preparatul medicamentos. Alergia apare mai frecvent la substanţele cu largă folosire şi introduse mai de mult în practică. Sensibilizarea la un antibiotic se extinde şi la alţi reprezentanţi ai familiei respective (sensibilizare „încrucişată" de la penicilina G la penicilinele semisintetice sau chiar la cefalosporine, în 5—10% din cazuri).

După momentul apariţiei, manifestările alergice pot fi : reacţii *imediate*, care apar în primele 15—20 de minute (şoc anafilactic, boala serului cu febră, erupţii, edeme, adenopatii, artralgii etc.) ; reacţii *întîrziate*, care apar după 1—72 de ore (urticarie, erupţii diverse, eczemă de contact) ; reacţii *tardive*, care apar după mai multe zile sau săptămîni şi antrenează şi modificări imune de tip celular.

Pe lîngă manifestările de mai sus (şoc anafilactic, boala serului, erupţii variabile, edeme angioneurotice, eczeme de contact), pot să apară mai rar şi alte reacţii alergice, ca : febră

Scanned with OKEN Scanner

medicamentoasă, nefrită interstiţială, hepatită colestatică de sensibilizare, reacţii respiratorii (rinită, bronşită, sinuzită, astm bronşic, infiltraţii pulmonare fugace cu eozinofile de tip sindrom Löffler), hemopatii (agranulocitoză, purpură vasculară sau trombocitopenică, anemii aplastice ori hemolitice), reacţii nervoase centrale ori periferice (encefalită, nevrită, poliradiculită), reacţii cardiovasculare (cardită alergică, angeită necrozantă, periarterită), lupus eritematos. Unele din acestea au fost amintite la efectele de tip toxic, deşi uneori mecanismul de apariţie implicat poate fi sensibilizarea ceva mai frecvent.

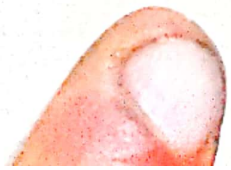
Reacţiile alergice apar ceva mai frecvent după următoarele substanţe : ampicilină (7—20%), novobiocină, penicilină G (1—5%), streptomicină, oleandomicină, cefaloridină, sulfamide, acid nalidixic, nitrofurantoină, vancomicină etc. Ele vor fi descrise odată cu prezentarea familiilor de antibiotice şi chimioterapice.

Şocul anafilactic este manifestarea alergică cea mai periculoasă, putînd duce la deces în 10% din cazuri. El apare rapid, în cîteva secunde sau minute după administrare, imediat după calea intravenoasă, ceva mai tîrziu după cea intramusculară, şi mai tîrziu şi foarte rar după cea orală. Din această cauză, este obligatoriu ca medicul să ţină sub observaţie timp de 15 minute pacientul căruia i s-a injectat prima doză de antibiotic cunoscut a produce şoc anafilactic (frecvenţa de apariţie după penicilină este de 1 la 100 000 sau 1 la 1 000 000 de cazuri).

Bolnavul prezintă colaps circulator cu pierderea conştienţei, congestie a feţei, dispnee, vărsături şi diaree, adică semne vasomotorii, secretorii şi de musculatură netedă produse prin masiva eliberare de histamină. Tratamentul a fost prezentat la partea generală de terapie (corectarea tulburărilor funcţionale grave). Este important ca medicul să aibă în vedere posibilitatea apariţiei şocului şi să aibă la îndemînă trusa de urgenţă necesară. Prevenirea acestei brutale manifestări alergice impune o anamneză atentă, privind recunoaşterea terenului alergic şi a administrărilor anterioare de antibiotice. Testarea intradermică de rutină la diluţii din antibioticele, care urmează a fi aplicate, este inutilă şi periculoasă, ea însăşi putînd antrena şocul. Testările *in vitro* (testul degranulării mastocitelor, efectul mitogenetic etc.) sînt laborioase şi nu se pot aplica curent. Unui pacient cunoscut alergic la o substanţă, penicilina de exemplu, nu trebuie să i se facă acest tratament şi, de asemenea, nu trebuie să stea în acelaşi salon cu bolnavii care primesc penicilină parenteral sau să intre în camera unde se dizolvă penicilina.

Prevenirea efectelor alergice se face nu numai pe plan individual, ci şi pe plan general, prin raţionalizarea antibioticelor (restrîngerea indicaţiilor curative, renunţarea la cele profilactice în masă, evitarea administrării locale a substanţelor alergizante, renunţarea la tratamente prelungite etc.).

Efecte secundare biologice. Aceste reacţii adverse apar, în general, în afara confruntării antibiotic — agent patogen cauzal, însă produc perturbări uneori destul de supărătoare. Ele se datoresc acţiunii antibacteriene asupra florei saprofite cu antrenarea dezechilibrului : *dismicrobism*. Prin efectul antibacterian, se strică echilibrul stabilit în cadrul populaţiei saprofite de pe piele, mu-



Scanned with OKEN Scanner

coase şi tub digestiv şi se creează un fel de „vid", cu posibilitatea unor infecţii *ex vacuo*. Cu cît spectrul bacterian al antibioticului este mai larg, cu atît suprainfecţiile apar mai frecvent. Astfel, apar *stomatite, anorectite* şi *vaginite,* determinate de *Candida albicans,* care fără să fie grave în sine, pot crea (în unele cazuri) dificultăţi de tratament. Se recomandă oprirea antibioticului (cînd aceasta este posibil), stînjenirea dezvoltării fungilor prin aplicaţii locale alcaline (spălături cu muşeţel bicarbonatat, o linguriţă la un pahar) şi prin antifungice, ca nistatină încorporată în glicerină sau pulberi în aplicaţii de asemenea locale. În condiţii speciale de teren (antibiotice cu spectru larg la imunodeprimaţi), candidozele locale se pot propaga pe mucoasa gastrointestinală ori respiratorie sau se pot disemina hematogen, realizînd infecţii sistemice grave.

Enterita cu stafilococ enterotoxigen este un accident foarte rar şi foarte grav al antibioticoterapiei prelungite, cu spectru larg şi cu administrare orală. Sindromul diareic şi severitatea tabloului clinic (scaune riziforme extrem de frecvente, colaps algid) amintesc holera (sindrom holeriform postantibiotice). El se datoreşte înlocuirii florei intestinale, în care coliformii şi bacteroizii au fost inhibaţi de antibiotice, cu stafilococ producător de enterotoxină. Diagnosticul se pune clinic (diaree severă, care apare în cursul antibioticoterapiei) şi bacteriologic (frotiul din scaune arată prezenţa de coci grampozitivi, în loc de bacili gramnegativi, cum este în scaunul normal), iar culturile dezvoltă stafilococul, a cărui antibiogramă este necesară. Tratamentul se face de urgenţă atît prin corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi cardiovasculare, cît şi prin înlocuirea antibioticelor iniţiale cu un antibiotic antistafilococic, rezistent la penicilinază, administrat pe cale orală (eritromicină, oxacilină etc.).

Colita ulceromembranoasă, semnalată după tratamente cu clindamicină, derivat semisintetic de lincomicină, este un accident foarte rar, curabil dacă este recunoscut din timp ; etiopatogenia lui este insuficient cunoscută.

Printre efectele biologice ale antibioticelor se consideră şi *fenomenul de bacterioliză,* cu antrenarea unor reacţii de tip Herxheimer, în unele boli infecţioase, şi *interceptarea imunităţii prin antibioticoterapie* aplicată precoce, care explică creşterea frecvenţei recăderilor şi recidivelor, în unele boli infecţioase (febra tifoidă, tularemie, bruceloză).

Depăşind cadrul individual al bolnavului tratat, un alt efect biologic al utilizării pe scară largă a antibioticelor este *selecţionarea progresivă a speciilor şi tulpinilor rezistente,* ceea ce creează aspecte noi şi dificile patologiei infecţioase, determinate de „germeni-problemă" de spital. Istoria naturală a stafilococilor, desfăşurată în ultimele cîteva decenii, sub presiunea antibioticelor de selecţionare a germenilor rezistenţi, se poate repeta şi pentru alte specii. Apariţia rezistenţei infecţioase, epidemice, prin transferul factorilor genetici de multirezistenţă, în cadrul aceleiaşi specii sau de la o specie la alta, privită ca un fel de solidaritate microbiană de răspuns la acţiunea antibioticelor, creează în ambianţa de spital noi şi grele probleme. Se impune, pe de o parte, o „politică" raţională de folosire a substanţelor antibacteriene şi, pe de altă parte, o grijă mai mare în igienizarea spitalelor şi în combaterea infecţiilor nozocomiale.

Scanned with OKEN Scanner

Prezentarea succintă a familiilor de antibiotice şi chimioterapice

Betalactaminele

Această familie cuprinde *penicilinele* şi *cefalosporinele*. Sînt antibiotice obţinute prin extracţie din specii de *Penicillium* şi de *Cephalosporium* sau prin semisinteză chimică pornită de la produşii de biosinteză. Au o structură chimică apropiată, de la care au primit numele. Acţiunea lor este *bactericidă* şi se exercită în faza de multiplicare, la nivelul peretelui bacterian. Sînt puţin toxice, însă produc dureri şi iritaţie la locul administrării parenterale şi produc relativ des alergie (în 10% din cazuri încrucişată între cele două grupe). Spectrul de activitate este similar, dar lărgit pentru cefalosporine. Sînt inactivate în măsură diferită de acizi, de enzime ca betalactamazele (penicilinaze şi cefalosporinaze) şi amidaze. Rezistenţa dobîndită apare treptat, foarte încet, mai repede pentru bacilii gramnegativi, decît pentru cocii grampozitivi ; rezistenţa poate fi încrucişată, în cadrul membrilor din aceeaşi familie. Asocierea cu aminoglicozidele duce la efect sinergic. Asocierea cu antibioticele bacteriostatice este contraindicată, avînd efect antagonist. Penicilinele sînt mult mai folosite în practică, ele fiind mai ieftine şi mai bine tolerate decît cefalosporinele, care au indicaţii limitate numai în anumite situaţii, în legătură cu spectrul lor larg.

Penicilinele

Penicilinele alcătuiesc un grup de antibiotice, produse natural sau prin semisinteză, avînd la baza structurii chimice acidul penicilanic.

Peniciline inactivate de penicilinaza stafilococică

Benzilpenicilina sau **penicilina G** *(Penicilina G potasică, Penicilina G sodică).* Este primul antibiotic realizat şi a rămas şi astăzi după aproape 40 de ani cel mai folosit, din cauza însuşirilor lui antibacteriene şi farmacologice. Se prezintă sub formă de pulbere, ca *sare sodică* sau *potasică,* urmînd a fi dizolvat în soluţie fiziologică în mod extemporaneu ; soluţia îşi pierde activitatea la temperatura camerei în 4—6 ore, iar la frigider în 12—24 de ore. Este unul din puţinele antibiotice, în care unitatea de măsură nu este gramul ci *unitatea biologică.* Corespondenţa între unităţi şi gram : 1 000 000 U. I., adică 1 megaunitate = 0,6 g substanţă.

Penicilina G este *activă* faţă de următorii germeni : coci grampozitivi (exceptînd enterococul şi stafilococul producător de penicilinază, ceea ce reprezintă peste 70% din tulpinile întîlnite în prezent în patologia infecţioasă), coci gramnegativi, bacili grampozitivi, clostridii, spirochete, leptospire.

Sînt *foarte sensibili* la penicilina G : streptococul beta-hemolitic din grupul A, spirocheta sifilisului şi pneumococul, faţă de care CMI variază de la 0,001 la 0,24 U./ml.

Sînt *sensibili* la penicilina G : stafilococul neproducător de penicilinază, meningococul, clostridiile, spirocheta febrei recurente, faţă de care CMI este de 0,01 — 0,5 — 1 U./ml.

Sînt *variabil sensibili :* gonococul, streptococul viridans, bacteridia cărbunoasă, leptospirele, cu CMI de 0,02—1—5 U./ml.

Scanned with OKEN Scanner

Este de observat că, exceptînd streptococul beta-hemolitic din grupul A şi Treponema pallidum, faţă de care penicilina G a rămas constant activă, fenomenul de rezistenţă prin adaptare lentă, treptată, survine în mai mică sau mai mare măsură la unele tulpini ale tuturor celorlalţi germeni, faţă de care penicilina G a rămas în general activă (meningococ, chiar pneumococ etc.).

După administrare intramusculară de doze medii (800 000—2 400 000 U./24 de ore), se obţin în sînge *niveluri* de 0,05—0,25 U./ml, iar după doze mai mari sau după administrări în perfuzii intravenoase nivelurile ating 20—50 U./ml sau chiar mai mult. Din compararea acestor niveluri cu valorile CMI arătate mai sus, reiese înalta activitate antibacteriană a acestui antibiotic, a cărui acţiune este bactericidă.

Absorbţia antibioticului de la locul injectării este rapidă, timpul de înjumătăţire este de 1/2 de oră, putîndu-se prelungi la cîteva ore în insuficienţa renală. Administrarea concomitentă de probenecid *(Probenecid,* Benemid), 2 g în 4 prize orale pe zi, duce la creşterea nivelurilor de penicilină, prin competiţie de eliminare tubulară a celor două substanţe. *Difuziunea* penicilinei din sînge în ţesuturi se face în proporţie de 1/4—1/5 ; în bilă, concentraţia poate depăşi de 1—2 ori nivelul sanguin ; în urină, se obţin concentraţii mult mai mari (pînă la 1 000 U./ml !) ; în L.C.R., la pacienţii cu meningele normal nu difuzează decît 0,5—2%, iar la bolnavii cu meningele inflamat difuzează 2—6% din concentraţia sanguină.

Penicilina G se administrează în injecţii *intramusculare* la interval de 4—6 ore (excepţional în infecţii streptococice şi la copilul mic, la 8 ore) ; cantitatea de soluţie fiziologică introdusă în flaconul cu pulbere trebuie să realizeze o concentraţie de cel mult 100 000 U.I./ml, altfel injecţiile devin mai dureroase ; doza maximă pe injecţie la adult este de 1 000 000—2 000 000 U.I. Administrarea *intravenoasă* se poate face cu seringa de 20 ml, foarte lent, în 10 min., în cazuri excepţionale ; de regulă, se face prin perfuzie în soluţie de ClNa fiziologică (soluţia glucozată avînd pH acid poate inactiva în parte antibioticul, deci este contraindicată ca solvent al penicilinei G), în care la 250 ml solvent se pot introduce 2—3 chiar 5 milioane U. ; ritmul de perfuzie poate fi relativ rapid, în 20—40 de minute, sau lent în perfuzie continuă. Odată cu administrarea unor mari cantităţi de penicilină G (se recomandă prudenţă la depăşirea a 20 000 000 U. pe zi la adult, excepţional 1 000 000 U.I./kilocorp/zi) trebuie să se ţină seama la unii pacienţi de aportul de potasiu (65 mg K la 1 000 000 U. de penicilină G potasică) ori de sodiu (44 mg Na la 1 000 000 U. de penicilină G sodică). Aportul de potasiu introdus intravenos poate produce stop cardiac ; aportul de sodiu trebuie avut în vedere în situaţiile care impun restricţie sodică. Un amestec care realizează proporţia fiziologică a acestor elemente este de 96% penicilină sodică + 4% penicilină potasică.

În afară de administrarea pe cale intramusculară şi intravenoasă, se mai poate introduce în mod excepţional şi pe alte căi : *intrarahidian* (cu multă prudenţă 10 000—20 000 U., la adult, dizolvate în 10 ml soluţie fiziologică de ClNa ; se introduce foarte încet şi barbotat) ; *intrapleural* (400 000 U. sau mai mult) ; *subconjunctival* (injecţia de 100 000—250 000 U. dizolvată în 0,3—1 ml de soluţie fiziologică de ClNa). *La copil,* dozele

Scanned with OKEN Scanner

de penicilină G sînt de 20 000—50 000 U. chiar de 100 000 U./kilocorp/zi parenteral, şi de 1 000—2 500 U. în 1—2 ml solvent, intrarahidian. Aplicaţiile locale pe piele şi mucoase şi aerosolii cu soluţii de penicilina G sînt periculoase putînd duce la sensibilizări rapide.

Reacţiile adverse, care pot să apară după benzilpenicilină, sînt următoarele : *intoleranţa locală* (dureri uneori destul de supărătoare la locul injecţiilor intramusculare ; se pot evita, în parte, respectînd concentraţia de antibiotic pe ml de solvent şi recurgînd la penicilina sodică, care este de cinci ori mai puţin dureroasă decît cea potasică) ; *fenomene alergice* (şocul anafilactic survine 1 la 1 000 000 de cazuri şi 10% este letal ; erupţii alergice variate apar în 1—5% din cazuri ; sindromul de tip boala serului poate să apară după tratamente prelungite ; nefrita interstiţială şi anemia hemolitică de origine imunalergică) ; *fenomene toxice* (excepţional după doze foarte mari intravenos la persoane cu meningele inflamat ; după administrare supradozată intrarahidiană pot să apară convulsii). Nu există efect teratogen, antibioticul putînd fi administrat în orice perioadă a sarcinii.

Pe lîngă multe calităţi (acţiune rapidă, bactericidă, toleranţă bună cu o posologie foarte largă, dezvoltare lentă a rezistenţei), benzilpenicilina are şi unele dezavantaje comune grupului (activitate numai în faza de multiplicare logaritmică a germenilor, reacţii alergice) şi altele specifice ei (eliminare prea rapidă, administrare exclusiv parenterală, lipsă de activitate asupra majorităţii bacililor gramnegativi şi asupra stafilococilor secretori de penicilinază). Aceste ultime neajunsuri au putut fi corectate prin obţinerea unor derivaţi penicilinici cu administrare orală, cu eliminare mai lentă, rezistenţi la penicilinaza stafilococică şi cu spectru lărgit. Condiţionarea efectului de faza de multiplicare bacteriană a făcut pe unii cercetători să recurgă la administrări distanţate, una la 12 ore, pentru a da răgaz germenilor să-şi reia multiplicarea, pînă la următoarea administrare. Modalitatea administrării intermitente este încă în curs de experimentare, neexistînd un consens în această problemă.

Fenoximetilpenicilina sau **penicilina V** *(Penicilină V)*. Este o penicilină de extracţie, realizată în 1953, care — pe lîngă proprietăţile generale comune cu cele ale benzilpenicilinei — are în plus stabilitatea faţă de acizi, ceea ce face posibilă administrarea ei *orală*. Este prezentată în comprimate de 200 000 U., care sînt în general bine tolerate (rareori pot da oarecare disconfort gastric) şi se resorb repede, cu condiţia administrării pe stomacul gol (3 ore după masă sau 1/2—1 oră înainte de masa următoare).

Spectrul este sensibil egal cu cel al benzilpenicilinei, dozele trebuie să fie însă ceva mai mari, pentru a se putea obţine aceleaşi niveluri (cu 25—50% mai mari decît la benzilpenicilină).

Reacţiile adverse sînt în general aceleaşi, cu menţiunea că cele alergice apar mai rar şi sînt mai puţin grave.

Indicaţia clinică a penicilinei V o formează infecţiile uşoare sau medii cu germeni sensibili (streptococ betahemolitic, pneumococ etc.) şi asocierea cu penicilina G, cînd sînt necesare doze foarte mari (utilizînd trei căi de administrare alternante : intramuscular, intravenos şi oral). Unii o folosesc şi ca un mijloc de a spori nive-

Scanned with OKEN Scanner

lurile de penicilină G şi de alte peniciline, prin stînjenirea eliminărilor tubulare, în acelaşi fel ca şi probenecidul.

Procainpenicilina *(Efitard).* Este un produs rezultat din penicilina G şi procaină (novocaină), ceea ce îi conferă o resorbţie şi o eliminare mai lente, asigurînd niveluri eficiente pentru circa 24 de ore. Dezavantajul ei este că, la pericolul alergiei la penicilină, se asociază şi pericolul alergiei la procaină. Asocierea cu penicilina G îi asigură obţinerea mai rapidă a nivelurilor sanguine. Administrarea se face în doze de 400 000—800 000 U.I. la 12 ore, sau 2 000 000—4 000 000 la 24 de ore, în injecţii profunde intramusculare.

Indicaţiile acestei peniciline-semidepozit sînt tratamentul infecţiilor uşoare şi medii cu germeni sensibili (sifilis, gonoree) şi profilaxia reumatismului.

Clemizolpenicilina (Megacillin, Megacillin forte). Este o altă penicilină-semidepozit, mai puţin alergică, tot de administrare intramusculară, la interval de 12 ore, după care se pot obţine niveluri mai mari, de circa 40 U./ml, după preparatul forte.

Benzatinpenicilina G *(Moldamin).* A fost realizată prin cuplarea a două molecule de penicilină G prin dibenziletilendiamină. Produsul permite obţinerea unor niveluri persistente timp de 4—6 zile cu 600 000 U.I., de 8—12 zile cu 1 200 000 U.I. şi de 18—28 zile cu 2 400 000 U.I. Este deci o penicilină-depozit. Nivelurile obţinute sînt inferioare celor obţinute cu penicilinele semidepozit (0,04—0,25 U./ml). Dizolvarea pulberei se face cu apă distilată 2,5—3 ml pentru flaconul de 600 000 U.I. şi cu 5—6 ml, pentru cel de 1 200 000 U.I. După agitare energică, pentru omogenizarea suspensiei se injectează cu un ac gros şi suficient de lung, profund intramuscular. Nu este indicată la copii sub vîrsta de 3 ani. Sînt posibile dureri la locul injecţiei, uneori însoţite de febră. Pătrunderea substanţei într-un vas sanguin poate produce o stare foarte gravă, cu senzaţie de moarte aparentă cu fosfene, acufene şi vertij, dar fără colaps circulator, ceea ce diferenţiază acest sindrom (descris de Hoigné) de şocul anafilactic ; în 10—20 de minute, tulburările dispar fără să necesite un tratament deosebit.

Benzatinpenicilina este indicată la sfîrşitul penicilinelor acute (G ori V) în infecţiile streptococice, pentru a se asigura prelungirea penicilinemiei ; de asemenea, este utilizată în tratamentul sifilisului şi în profilaxia reumatismului.

La persoanele la care se bănuieşte alergie la penicilină, nu trebuie să se administreze preparate-depozit, accidentele fiind mai grave, dat fiind eliminarea lentă a substanţei.

Peniciline rezistente la penicilinaza stafilococică

Penicilinele semisintetice rezistente la penicilinaza stafilococică reprezintă noi arme în competiţia dintre betalactamine şi stafilococi, imperios utile după adaptarea enzimatică a majorităţii stafilococilor la primele peniciline (G şi V). Indicaţia lor unică este deci infecţia cu stafilococ secretor de betalactamază. Faţă de benzilpenicilină, aceste peniciline nu au nici un alt avantaj ; dimpotrivă, spectrul lor de activitate şi mai ales intensitatea activităţii lor antibacteriene sînt inferioare celor ale benzilpenicilinei.

Scanned with OKEN Scanner

Meticilina *(Meticilină).* Ca structură chimică, dimetoxibenzamidopenicilina este prezentată numai pentru *administrare parenterală,* fiind inactivată în mediu acid. Este livrată în flacoane de 1 g pulbere meticilină sodică. Se administrează *intramuscular,* la 4—8 ore interval, sau *intravenos,* la 8—12 ore sau în perfuzie continuă, în doză de 4—6—12 g pe zi ; la copil doza pe zi este de 100—200 mg/kilocorp. Se obţin în sînge niveluri de 0,3—5—15 mcg/ml. Meticilina este depăşită de oxacilină, astfel că utilizarea ei este din ce în ce mai rară. La aceasta, au impus în special *reacţiile adverse* mai frecvente pe care le produce : erupţii alergice, febră, nefrotoxicitate, medulotoxicitate.

Oxacilina *(Oxacilină).* Ca structură chimică, este metilfenilisoxazol, făcînd parte din izoxazolilpeniciline. Este penicilina antistafilococică cel mai mult folosită. Fiind acidostabilă, poate fi administrată şi pe cale *orală,* pe lîngă administrarea *parenterală* (i.m. şi i.v.). Dozele uzuale pe zi, la adult, sînt de 2—3—6 g pe cale orală sau 2—6 g, chiar mai mult, parenteral, fracţionate în 4—6 prize ; la copil, doza zilnică este de 50—100 mg (chiar mai mult) pe kilocorp.

Toleranţa este în general bună, ca şi la benzilpenicilină ; la nou-născuţi şi la sugari, care au primit doze mari, pot să apară alterări tranzitorii renale (albuminurie, hematurie, azotemie) şi hepatice (creşterea transminazelor serice). La această vîrstă şi la hepatici, administrarea se face cu prudenţă, sub control biochimic. Nivelurile obţinute în sînge sînt de 0,3—20,5 mcg/ml (de remarcat proporţia înaltă de legare de proteinele sanguine : 90%) ; în urină, de 100—2 000 mcg/ml, în bilă, de 10—20 mcg/ml ; trecerea în L.C.R. este slabă. Administrarea *intrarahidiană* (cel mult 5—10 mg, la adult, şi 2—4 mg la copil) este de excepţie, putînd să apară aceleaşi tulburări nervoase, ca şi după benzilpenicilină.

Indicaţia tratamentului cu oxacilină este infecţia cu stafilococ producător de penicilinază ; faţă de acesta, CMI este de 0,2—2 mcg/ml. Faţă de germenii sensibili la benzilpenicilină (alţi stafilococi, streptococi, pneumococi etc.), valorile CMI de oxacilină sînt mai mari, deci tratamentul cu oxacilină nu are nici o justificare. O altă indicaţie a oxacilinei este asocierea cu un aminoglicozid, de obicei gentamicină, şi cu un antibiotic, sau mai bine cu un chimioterapic, activ pe anaerobii bacteroizi *(Metronidazol),* în tratamentul de început al infecţiilor grave sistemice (septicemie post abortum, de exemplu), în aşteptarea rezultatelor bacteriologice, care vor decide, în funcţie de antibiogramă, modificarea asocierii iniţiale.

Cloxacilina *(Cloxacilină).* Este realizată în aceleaşi forme (capsule şi flacoane injectabile) şi are aceleaşi doze ca şi oxacilina. Nu există diferenţă de spectru, posologie şi reacţii adverse, în comparaţie cu oxacilina. Nivelurile sanguine, obţinute după administrarea orală, sînt ceva mai mari, ceea ce nu modifică însă în mod apreciabil posologia. Administrarea parenterală de cloxacilină sau de alte derivate *(dicloxacilină, flucloxacilină)* este mai greu tolerată ; s-au descris după injectarea accidentală intraarterial necroze locale severe.

La determinarea antibiogramei nu trebuie să se utilizeze toate aceste derivate, ci numai oxacilină, ca reprezentat al izoxazolilpenicilinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Aminopenicilinc

Aminopenicilinele fac parte din ultimul grup de derivaţi semisintetici de penicilină. Au un spectru larg, cuprinzînd pe lîngă germenii sensibili la benzilpenicilină şi o bună parte din bacilii gramnegativi.

Ampicilina *(Ampicilină).* Este cea mai utilizată penicilină cu spectru larg ; celelalte aminopeniciline sînt fie proampiciline (substanţe transformate în organism în ampicilină ca : hetacilina, metampicilina, pivampicilina), fie substanţe analoge cu ampicilina (epicilina, ciclacilina, amoxicilina etc.). Însuşirile noi ale acestor antibiotice nu reprezintă modificări de spectru, ci modificări farmacocinetice : legare mai slabă de proteinele din sînge, absorbţie mai bună, cu obţinerea de niveluri mai mari etc.

Spectrul ampicilinei cuprinde :

a) Germeni sensibili la benzilpenicilină *(deci inactivitate faţă de stafilococii producători de penicilinază !),* cu remarca faptului că activitatea ampicilinei este inferioară penicilinei G *(deci penicilina G este de preferat ampicilinei în tratamentul infecţiilor cauzate de aceşti germeni !).* Sublinierile din paranteze evidenţiază greşelile frecvente, care s-au făcut şi se fac, în prescrierea acestui antibiotic activ şi bine tolerat, a cărui eficienţă clinică s-a restrîns („antibiotic compromis"), din cauza uzului şi abuzului nesăbuit.

b) Unii bacili gramnegativi, a căror betalactamază este inactivă faţă de ampicilină : *Haemophilus influenzae, B. pertussis* (CMI = 0,2—0,5 mcg/ml), bacilul tific (CMI = 0,2—1 mcg/ml) şi în mod variabil : alte salmonele şi shigele, unele tulpini de *E. coli* (CMI = 1—10—100 mcg/ml !), *Proteus mirabilis* (CMI = 1—10—100 mcg/ml !).

c) Unii germeni, faţă de care ampicilina este mai activă decît benzilpenicilina : enterococ (CMI = 1—3 mcg/ml), listerii.

Ampicilina nu este activă faţă de piocianic, proteus indolpozitiv, Klebsiella şi Aerobacter. Nu trebuie considerat spectrul lărgit al ampicilinei prea cuprinzător şi, în plus, în prezent indicaţia terapeutică trebuie condiţionată de rezultatul antibiogramei în toate infecţiile cauzate de bacili gramnegativi şi chiar de enterococi şi hemofili.

Nivelurile de ampicilină realizate în sînge sînt de 1—3—6 mcg/ml (legarea de proteină este redusă, 10—20%) ; remarcabile sînt nivelurile obţinute în bilă, unde se poate concentra de 60—80 ori faţă de sînge ; în urină, unde se pot realiza 200—6 000 mcg/ml, şi în L.C.R., ampicilina fiind derivatul penicilinic cu cea mai bună difuziune hematoencefalică (4—5% din concentraţia serică în meningele indemn şi 11—65% în meningele inflamat). Eliminarea substanţei din organism se face în întregime în formă activă, pe cale renală tubulară şi pe cale biliară.

Din însuşirile antibacteriene şi cele farmacocinetice, se desprind *indicaţiile* terapeutice ale ampicilinei : infecţiile cu enterococ (sensibil) sistemice, biliare, urinare ; infecţiile meningiene (la început, înainte de a se preciza etiologia, în special la copil, şi după precizare, în cazul meningitei cu hemofili) ; acutizarea bronşitelor cronice (în special cînd este incriminat *H. influenzae) ;* leptospirozele (concentrare biliară şi meningiană ridicată) ; listeriozele ; infecţiile cu

Scanned with OKEN Scanner

bacili gramnegativi sensibili (*E. coli, Proteus* etc.) ; purtători de bacil tific (dat fiind concentraţia mare în bilă) etc.

Administrarea se face pe cale *orală*, în doze de 1—6—10 g/zi sau pe cale *intramusculară*, în doză de 1—6 g/zi, sau *intravenoasă*, 1—8—10 g/zi, chiar mai mult ; prizele se dau la 4—6—8 ore. *Intrarahidian*, se injectează 10—30 mg la adult. La copil, posologia este de 50—400 mg/kilocorp/zi, iar intrarahidian 3—8 mg pe o injecţie.

Celelalte ampiciline sînt în general mai bine tolerate digestiv, se resorb mai bine şi se obţin niveluri superioare, ceea ce face ca posologia să se reducă la 1/3—1/2 din cea a ampicilinei.

Reacţiile adverse produse de ampicilină sînt cele cunoscute, care survin după peniciline, cu observaţia că erupţiile alergice (sau de natură toxică, ori neclară) sînt mai frecvente (20%), în special la bolnavi cu mononucleoză infecţioasă (60—80% din cazuri) sau boli limfoproliferative. Deseori, aceste erupţii (rubeoliforme, hemoragice, scarlatiniforme) apar între a 9-a şi a 12-a zi de tratament şi nu impun întreruperea lui. Din cauza spectrului larg, ampicilina poate antrena dismicrobisme intestinale şi micoze ale mucoaselor.

Carbeniciline

Carbenicilina (Pyopen). Este un derivat semisintetic de penicilină, care rezistă la penicilinaza piocianicului şi a unor tulpini de proteus indolpozitiv. Activitatea faţă de ceilalţi germeni este inferioară atît benzilpenicilinei, cît şi ampicilinei. Este deci un antibiotic de uz limitat numai în infecţiile cu aceşti germeni, prealabil testaţi prin antibiogramă.

Fiind sensibilă la aciditatea gastrică, se administrează exclusiv *parenteral* (i.m. şi i.v.), în doze de 2—4 g pe zi la adulţi în infecţii urinare (nivelurile în urină 300—3 000 mcg/ml, în funcţie de doză) şi în doze de zeci de ori mai mari, de 30—60 g chiar mai mult, în infecţiile sistemice. La prematuri, se utilizează doze de 20—50 mg/kilocorp/zi ; la sugari, doza este de 80—150 mg/kilocorp/zi ; la copii mai mari, doza este de 100—200 mg/kilocorp/zi. *Intrarahidian* dozele sînt de 1—5—30 mg. Difuziunea în L.C.R. este foarte mică (la fel şi cea hepatobiliară). Concentraţia minimă inhibitorie faţă de *Proteus mirabilis* este de 2,5—5 mcg/ml ; faţă de *Proteus* indolpozitiv, este de 2—20 mcg/ml, şi faţă de *Pseudomonas aeruginoasa* (piocianic) este de 50—150 mcg/ml. Toleranţa dozelor mari necesare pentru obţinerea unor niveluri eficiente este în general bună, putînd însă să apară dureri, iritaţii şi necroza musculară la locul injecţiilor şi iritaţie venoasă după perfuziile prelungite. Ca orice betalactamină, este sinergică în asociere cu gentamicina, cu observaţia însă că cele două antibiotice nu trebuie amestecate în soluţie.

Derivaţi de carbenicilină. S-au obţinut derivaţi pentru administrarea *orală*, care după absorbţie eliberează în sînge antibioticul, care se concentrează bine în urină. Aşa sînt *carfecilina* (Uticilin) şi *carindacilina* (Geopen). Se administrează pe cale orală în doze de 1—4 g, în infecţiile urinare produse de piocianic sau proteus. Toleranţa este bună, în orice perioadă a sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

Cefalosporinele

Cefalosporinele sînt betalactamine, alături de peniciline, avînd proprietăţi generale comune.

Spectrul lor antimicrobian se suprapune pe cel al benzilpenicilinei ; în plus, sînt active pe stafilococii producători de penicilinază (spectrul oxacilinei) şi pe unii bacili gramnegativi (spectrul aminopenicilinelor).

Spre deosebire de ampicilină, cefalosporinele sînt mai puţin active pe enterococ. Dintre bacilii gramnegativi, ele sînt inactive pe specii ca : piocianic, proteus indolpozitiv, Aerobacter, brucele etc. Este întotdeauna necesară practicarea antibiogramei, pentru confirmarea activităţii antibacteriene.

Există mai multe antibiotice în acest subgrup, printre care : *cefalotina* (Keflin), *cefaloridina, cefacetril, cefazolina* etc., care fiind acidolabile nu se administrează decît parenteral, şi alte cefalosporine, ca : *cefaloglicina, cefalexina,* care se administrează pe cale orală.

Diferitele substanţe aflate în uz, ca şi altele în curs de experimentare, diferă între ele atît prin însuşirile antibacteriene (spectru oarecum similar), cît şi prin cele farmacocinetice, de biodisponibilitate, de toleranţa locală şi generală.

Dintre cele două cefalosporine parenterale, cefalotina şi cefaloridina, prima este preferată, deşi activitatea antibacteriană este inferioară celei de a doua, din cauza nefrotoxicităţii cefaloridinei, care a dus la abandonarea ei.

Cefalotina (Keflin). Se administrează în doză de 3—4 g, excepţional 8—12 g/zi, *intramuscular* ori *intravenos* (la copil, doza pe zi este de 20—100 mg/kilocorp), în prize la 4—6 ore ; se obţin în sînge niveluri de 7—10 mcg/ml, cu concentraţie bună urinară, slabă în căile biliare şi destul de bună în L.C.R., în caz de meningită (46% din concentraţia serică). CMI faţă de stafilococul secretor de penicilinază este de 0,1—1 mcg/ml ; faţă de *E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis,* CMI variază de la tulpină la tulpină între 2—25—100 mcg/ml sau chiar mai mult.

Indicaţiile clinice sînt limitate la infecţii severe cu stafilococ rezistent în benzilpenicilină (uneori există rezistenţă încrucişată cu oxacilina) şi infecţii severe cu bacili gramnegativi sensibili, în asociere cu aminoglicozide. Alergia încrucişată la peniciline şi la cefalosporine survine în 10—20% din cazuri ; din această cauză, se cere prudenţă cînd se recurge la cefalosporine în tratamentul unor infecţii la persoane sensibilizate la peniciline.

Reacţiile adverse ale cefalosporinelor sînt mai frecvente decît cele ale penicilinelor. Nefrotoxicitatea survine mai ales după cefaloridină, care nu trebuie deci asociată cu aminoglicozide sau polipeptide, şi ele nefrotoxice. Toleranţa locală nu este bună : dureri la locul injecţiilor intramusculare şi iritaţia venei, în special după cefalotină. Pot să apară şi alte manifestări toxice (hepatice, renale, sanguine), mai ales la persoane cu antecedente încărcate.

Cercetările recente în domeniul betalactaminelor urmăresc ca prin modificări moleculare chimice să se obţină preparate noi cu parametri farmacocinetici superiori ; pe de altă parte, se urmăreşte lărgirea activităţii antibacteriene spre unele zone ale spectrului, unde se găsesc „germenii problemă", rezistenţi, de spital, sau să ţintească activitatea spre specii mai greu accesibile tratamentului

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

ANTIBIOTICE DIN FAMILIA BETALACTAMINELOR PRODUSE ÎN ȚARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Benzilpenicilina	Penicilina G potasică *	Flacoane injectabile de : 200 000 U.I., 400 000 U.I., 1 000 000 U.I., 5 000 000 U.I.
	Penicilină G sodică *	Flacoane injectabile de : 400 000 U.I., 1 000 000 U.I., 5 000 000 U.I.
Fenoximetilpenicilina	Penicilină V **	Comprimate a 200 000 U.I.
Procainpenicilina	Efitard *	Flacoane injectabile de : 400 000 U.I., 800 000 U.I., 2 000 000 U.I.
Benzatinpenicilina	Moldamin *	Flacoane injectabile de : 600 000 U.I. și 1 200 000 U.I.
Meticilina	Meticilină *	Flacoane injectabide de : 1 g
Oxacilina	Oxacilină	Flacoane injectabile * de 0,250g și 0,500 g Capsule ** a 0,250 g
Cloxacilina	Cloxacilină	Flacoane injectabile * de : 0,250 g și 0,500 g Capsule ** a 0,250 g
Ampicilina	Ampicilină	Flacoane injectabile * de : 0,250 g și 0,500 g Capsule operculate ** a 0,250 g

* Producător : Întreprinderea de antibiotice Iași.
** Producător : Întreprinderea de medicamente București.

(*Pseudomonas* etc.). Viitorul va preciza în ce măsură se vor impune în practică ureidopenicilinele, derivații noi de aminopeniciline, cefalosporine și cefamicine. O problemă importantă a viitorului, deseori neglijată, este de ordin economic ; în ce măsură se va mai putea reuși realizarea unor antibiotice pe cît de active și bine tolerate, pe atît de avantajoase în ce privește prețul de cost, ca benzilpenicilina ?

Aminoglicozidele sau aminozidele

Această familie cuprinde : *streptomicina* (oligozaharid), *kanamicina, gentamicina* (antibiotice care pot fi utilizate pe cale parenterală pentru acțiunea generală) și *neomicina, framicetina, micerina, paromomicina* (antibiotice rezervate utilizării locale și intestinale).

Caracterele generale ale substanțelor din această familie sînt : acțiune bactericidă, exercitată atît în faza de multiplicare, cît și în cea de repaus, la nivelul biosintezei proteice (recunoașterea codon-anticodon) ; activitatea optimă la pH de 7,4—8, stînjenită în mediu acid (este necesară alcalinizarea urinii în tratamentul infecțiilor urinare) ; lipsa resorbției după administrare orală ; efect sinergic în asociere cu betalactaminele, care împiedicînd sinteza peretelui bacterian favorizează pătrunderea aminoglicozidelor în corpul bacterian ; instalarea rapidă a rezistenței, într-o singură treaptă, față de

Scanned with OKEN Scanner

membrii acestei familii, rezistența fiind încrucișată uneori într-o singură direcție între acești membri, nu față de alte familii de antibiotice ; efecte toxice nervoase, otice și renale de temut, dat fiind apropierea dozei terapeutice de cea toxică, ceea ce obligă la control al nivelurilor, mai ales la renali, și la interzicerea asocierii aminoglicozidelor între ele sau cu alte antibiotice nefrotoxice.

Spectrul antibacterian cuprinde atît germenii gramnegativi (CMI între 1 și 10 mcg/ml), cît și pe cei grampozitivi, față de care activitatea este mai redusă (CMI între 2 și 50 mcg/ml), variabilă în funcție de antibiotic. Aminoglicozidele, în special streptomicina și mai puțin kanamicina și celelalte sînt active față de bacilul Koch. Nu sînt active față de anaerobi (bacteroides, clostridii), treponeme și rickettsii. Deși spectrul este larg, *indicațiile* terapeutice sînt limitate din cauza reacțiilor adverse : infecții cu bacili gramnegativi, stafilococi rezistenți la penicilina G (este necesară antibiograma) și tuberculoza (pentru administrare generală) și diverse infecții localizate și intestinale (pentru administrare locală).

Streptomicina *(Streptomicină sulfat, Strepancil, Strevital).* Obținută din *Streptomyces griseus,* are o formulă chimică destul de complicată, fiind alcătuită din trei zaharide (streptidină, streptoză și metilglucozamină) ; structura chimică este implicată în totalitate în activitatea antibacteriană. Din cauza efectelor ototoxice, cu surditate ireversibilă, s-a renunțat la dihidrostreptomicină, preferîndu-se streptomicina, al cărui efect toxic se manifestă mai ales prin tulburări de echilibru, care sînt reversibile. Calea de administrare, cel mai des utilizată, este în injecții *intramusculare,* în doză de 1—2 g/zi, divizată în 2—3 prize ; la copii, doza este de 10—30 mg/kilocorp/zi ; în mod excepțional, se poate recurge la perfuzie intravenoasă lentă în aceleași doze. Calea *orală* permite la adult doze de 1—6 g/zi, iar la copil de 50—100 mg/kilocorp/zi (în infecții intestinale pentru acțiune locală, antibioticul neresorbindu-se). Tot în mod excepțional, se poate recurge la administrarea *intrarahidiană,* 50—100 mg, la adult, și 8—10—30 mg, la copil (această cale era larg utilizată în meningita tuberculoasă înainte de apariția chimioterapicelor cu difuziune bună în L.C.R. ; în prezent, se indică numai în unele meningite bacteriene cu germeni sensibili).

După administrarea parenterală, se obțin în sînge *niveluri* de 10—30 mcg/ml ; timpul de înjumătățire este de 2 1/2 ore, la adult, și de 4 1/2, la sugar, prelungindu-se în insuficiența renală la 10—20 de ore. *Difuziunea* în țesuturi este de 20—25%, față de nivelul sanguin ; se concentrează bine în urină (100—1 000 mcg/ml), slab în bilă și în L.C.R. ; eliminarea se face sub formă activă pe cale renală prin filtrare glomerulară.

Concentrația minimă activă față de coci grampozitivi este de 10—25—50 mcg/ml, față de unii bacili gramnegativi este de 10—50—100 mcg/ml, iar față de bacilul Koch este de 1 mcg/ml.

Indicațiile streptomicinei sînt în prezent limitate : tuberculoză (în asociere cu alte chimioterapice, pentru evitarea instalării rezistenței), endocardită subacută cu enterococ și streptococ viridans (în asociere sinergică cu o betalactamină, penicilina G sau ampicilina), unele infecții determinate de bacili gramnegativi

Scanned with OKEN Scanner

(bruceloză, tularemie, pestă). Asocierea streptomicinei cu penicilină, pentru lărgirea acţiunii acesteia era utilizată fără discernămînt (existau şi preparate farmaceutice combinate) în multe infecţii. Este necesar să se păstreze acest antibiotic numai pentru tratamentul tuberculozei, cu excepţia rarelor situaţii arătate mai sus. Administrarea orală în dizenterie şi alte infecţii enterale, în special la copil, a fost mult restrînsă, prin apariţia altor antibiotice şi chimioterapice mai active.

Reacţiile adverse sînt următoarele : reacţii imediate de tip histaminic (roşeaţa feţei, parestezii la nivelul buzelor), erupţii alergice şi dermite de contact (mai ales la persoanele care manipulează medicamentul), accidente sanguine, febră medicamentoasă. Atingerea renală este rară, în raport cu alte aminoglicozide ; despre efectul ototoxic s-a amintit mai sus. Administrarea intraperitoneală poate produce efecte de blocaj neuromuscular de tip curarizant cu oprirea respiraţiei. Administrarea prelungită, ca în endocardită şi mai ales în tuberculoză, impune pe lîngă controlul clinic şi urmărirea hemogramei, urinii, ureei şi creatininei sanguine şi practicarea audiogramei.

Kanamicina *(Kanamicină sulfat).* Se deosebeşte de streptomicină prin activitatea mai bună faţă de stafilococ (CMI = 10 mcg/ml) şi faţă de bacili gramnegativi, iar mai slabă faţă de ceilalţi coci grampozitivi, alţii decît stafilococul şi faţă de bacilul tuberculos. Nu este activă faţă de piocianic. O altă deosebire este toxicitatea mai mare a preparatului, care prezintă *nefro-* şi *ototoxicitate,* ceea ce impune limitarea duratei tratamentului la 10—14 zile, sub controlul funcţiei renale şi cu spaţierea dozelor conform acesteia (T_{50} este mai prelungit decît pentru streptomicină : 4—6 ore, faţă de 2 1/2 ore).

Dozele sînt ceva mai mici decît pentru streptomicină : 0,6—1 g, la adult ; 10—20 mg/kilocorp, la copil, pentru injecţii intramusculare în 2—4 prize ; intrarahidian : 5—10 mg, la adult, şi 2—5 mg, la copil.

Indicaţiile terapeutice ale kanamicinei sînt rezervate numai infecţiilor cu germeni rezistenţi la alte antibiotice mai puţin toxice : stafilococ rezistent la betalactamine, unele tulpini sensibile de proteus indolpozitiv, Klebsiella, Aerobacter etc. În lipsa gentamicinei, se poate asocia cu oxacilină, în terapia de început a unor infecţii grave, în aşteptarea antibiogramei agentului patogen izolat.

Gentamicina (Gentamycin). Este mai activă decît precedentele aminoglicozide faţă de majoritatea germenilor : stafilococ (CMI = 2 mcg/ml), colibacil (CMI = 6—12 mcg/ml), Klebsiella (CMI = 0,2—8 mcg/ml), Proteus (CMI = 3—12 mcg/ml) şi chiar faţă de piocianic (CMI = 1—6—12 mcg/ml). Toxicitatea este similară cu a kanamicinei, ceea ce impune limitarea dozelor, a duratei tratamentului (la 10—15 zile) şi controale clinice şi de laborator periodice.

Este prezentat în soluţie de 2 ml pe fiolă, conţinînd 80 mg sulfat de gentamicină. Se administrează în injecţii *intramusculare* şi *intravenoase,* în doze zilnice de 160—240—320 mg/zi, la adult, în 3 prize ; la copil, doza este de 2—5 mg/kilocorp/zi. *Intrarahidian,* dozele pe o injecţie sînt de 1—5 mg, la adult, şi de 1 mg, la copil. În caz de insuficienţă renală, dozele vor fi administrate mai rar, aşa ca şi celelalte aminozide. În ser, se obţin *niveluri* de 0,4—1—2

Scanned with OKEN Scanner

mcg/ml. T_{50} este de 2 1/2—4 ore. În urină, se obţin concentraţii mai mari, în bilă şi L.C.R. foarte mici.

Indicaţiile gentamicinei sînt infecţiile severe cu bacili gramnegativi şi stafilococi rezistenţi la alte antibiotice mai puţin toxice şi sensibili la gentamicină. Asocierea cu oxacilină (sau cu o cefalosporină netoxică pentru rinichi) acoperă etiologia iniţial neprecizată a unor infecţii sistemice severe, cu condiţia recurgerii şi la o substanţă activă pe anaerobi nesporulaţi. Există în prezent tendinţa, la noi ca şi în alte ţări, de a se abuza de acest antibiotic, administrîndu-l în situaţii în care nu este strict necesar. Neajunsurile sînt de două feluri, deoarece pacientul riscă o terapie potenţial toxică, iar germenii în prezent sensibili vor dobîndi într-un timp nu prea îndelungat o rezistenţă faţă de acest antibiotic (se ştie că rezistenţa se instalează de obicei repede faţă de aminoglicozide).

Alte aminozide (de uz parenteral): *amikacina* (un derivat din kanamicină), *tobramicina* şi *sisomicina* şi altele (similare gentamicinei). Aceste antibiotice prezintă unele avantaje în ce priveşte toleranţa, activitatea faţă de unii germeni rezistenţi (piocianic, stafilococ, unele enterobacteriacee) şi inducerea mai lentă a rezistenţei bacteriene.

Aminoglicozide de aplicaţie locală (prea toxice pentru a putea fi administrate parenteral): *neomicina* (amestec de neomicină A şi C), *framicetina* (denumită şi sofra-micină, este o neomicină B), *micerina* (apropiată ca structură de neomicină), *paromomicina* etc.

Neomicina *(Negamicin).* Ca şi celelalte substanţe apropiate, neomicina are proprietăţi similare celorlalte aminozide. Sînt chiar mai active asupra germenilor gramnegativi, însă *oto- şi nefrotoxicitatea* foarte mari nu permit administrarea lor decît pe cale *locală : oral* (în infecţii intestinale sau pentru diminuarea florei intestinale preoperator în intervenţii pe intestin sau în insuficienţa hepatică pentru scăderea amoniogenezei de origine bacteriană intestinală), aplicaţii *locale* pe plăgi, tegumente şi mucoase ; instilaţii vezicale profilactice cu ocazia sondajelor ; excepţional *intrarahidian* 5—10 mg la adult, 1—3 mg, la copil. Aplicarea pe seroasa peritoneală prezintă riscul mare al efectului curarizant asupra diafragmului, fiind deci strict contraindicată (ca pentru toate aminoglicozidele). Este de observat că după administrare orală, la copilul mic sau la bolnavi cu leziuni intestinale, este posibilă apariţia efectelor toxice generale prin resorbţia posibilă din tubul digestiv în aceste situaţii particulare.

Polimixinele

Polimixinele sînt antibiotice de structură polipeptidică obţinute din specii de *Bacillus.* Modul lor de acţiune este *bactericid* şi se exercită la nivelul membranei citoplasmice, prin inserare între structurile ei, ducînd la omorîrea rapidă a celulei (efect apropiat de antisepticele de tip detergenţi cationici). Sînt active atît asupra bacteriilor în multiplicare, cît şi asupra celor în repaus. Spectrul este limitat numai la bacilii gramnegativi. Administrate pe cale orală, nu se resorb, acţionînd numai local asupra infecţiei intestinale ; pe cale parenterală, se obţin niveluri active în

Scanned with OKEN Scanner

țesuturi și urină. Sînt însă *nefrotoxice, ototoxice* și *neurotoxice*. Indicațiile sînt limitate numai la *infecțiile cu piocianic*, rareori în infecții cu alți bacili gramnegativi sensibili.

Polimixina B (1 000 000 U.I. = 100 mg polimixină B bază). Se administrează *intramuscular*, în doză zilnică de 100—200 mg, la adult, și 2—4 mg/kilocorp, la copil, nu mai mult de 3—4 zile ; *intrarahidian*, doza este de 2—5 mg, la adult, și de 1—2 mg, la copil. Produsul fabricat în țara noastră *(Polimixin B sulfat)* este prezentat sub formă de comprimate, conținînd 250 000 U.I. pe comprimat, pentru administrare *orală*.

Polimixina E sau colistina (Colimycine). Se administrează *intramuscular*, în doza zilnică de 100—130 mg (3 000 000—5 000 000 U.I.), la adult, și de 1,5—2 mg (30 000—50 000 U.I.)/kilocorp, la copil ; *intrarahidian*, doza este de 0,6—3 mg (10 000—100 000 U.I.), la adult, și de 0,1 mg (3 000 U.I.), la copil. Produsul fabricat în țara noastră *(Colimicin)* este prezentat sub formă de comprimate, conținînd 250 000 U.I. sulfat de colistină pe comprimat, pentru administrare *orală*.

Este periculoasă asocierea administrării parenterale de polimixine cu alte antibiotice sau medicamente nefrotoxice.

Bacitracina. Este un alt antibiotic polipeptidic, de utilizare exclusiv *locală*, activ față de streptococi beta-hemolitici din grup A și mai puțin față de alți coci grampozitivi și gramnegativi. Bacitracina este asociată cu neomicina într-un produs de import (Nebacetin), prezentat sub formă de pulbere, unguent și pulbere spray, pentru administrare locală.

TABELUL VII

AMINOGLICOZIDE ȘI POLIMIXINE, PRODUSE ÎN ȚARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Streptomicina	Streptomicină sulfat *	Flacoane injectabile de 1 g
	Strepancil *	Flacoane injectabile de 1 g
	Strevital *	Flacoane injectabile de 1 g
Kanamicina	Kanamicină sulfat *	Flacoane injectabile de 0,5 g și 1 g
Neomicina	Negamicin **	Comprimate a 0,5 g
Polimixina B	Polimixin B sulfat **	Comprimate a 250 000 U.I.
Colistina	Colimicin **	Comprimate a 250 000 U.I.

* Producător : Întreprinderea de antibiotice Iași.
** Producător : Întreprinderea de medicamente București.

Antibiotice și chimioterapice cu spectru larg

Cloramfenicolul *(Cloramfenicol, Cloramfenicol palmitat, Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu).* Este echivalentul chimioterapic obținut prin sinteză chimică al antibioticului *cloromicetina*, care se obținea anterior prin extracție din *Streptomyces venezuelae*. Are acțiune exclusiv *bacteriostatică*, în special asupra germenilor în fază de multiplicare.

Spectrul de acțiune cuprinde coci și bacili grampozitivi și gramnegativi, aerobi și anaerobi, rickettsii și,

Scanned with OKEN Scanner

în mai mică măsură, spirochete şi chlamidii. Rezistenţa dobîndită se instalează relativ încet, însă numărul tulpinilor bacteriene rezistente în natură este în creştere, prin folosirea excesivă şi abuzivă (într-o vreme) a acestui medicament. Calea de administrare obişnuită este cea *orală*, cu resorbţie rapidă, obţinerea de *niveluri* sanguine înalte (1—10 mcg/ml) şi cu *difuziune* bună în ţesuturi, interstiţii şi chiar în celule ; difuziunea în L.C.R. este foarte bună atît la subiecţi cu meninge normal (30—50% din nivelul sanguin), cît şi la cei cu meningită (50%). Timpul de înjumătăţire este de 3 1/2—5 ore, mai prelungit la nou-născut, la care există pericolul de acumulare, din cauza deficitului de glicuronoconjugare la nivel hepatic. Antibioticul este inactivat în cea mai mare parte în ficat, eliminarea urinară şi biliară făcîndu-se în mică parte sub formă activă. Nu este deci indicat în infecţiile biliare şi urinare.

Deşi are un larg domeniu de activitate antibacteriană, cloramfenicolul are indicaţii limitate, deoarece *reacţiile adverse* medulotoxice, deşi rare (1 la 20 000—1 000 000 de cazuri), sînt foarte severe. Ele pot să apară în legătură cu doza totală (peste 25—30 g devine periculoasă) sau chiar de la primele zile de tratament (mai ales cînd este repetat) ; de asemenea, acestea pot să apară şi la săptămîni şi luni de zile după terminarea tratamentului. Se manifestă prin purpură şi paloare, cu anemie aplastică. Incidentele de ordin digestiv (greţuri, vărsături, diaree, dismicrobism) sînt uşoare şi mai rare decît după tetracicline. S-a subliniat mai sus gravitatea sindromului cenuşiu, care poate să apară la nou-născut în special prematur, ceea ce impune reţinerea în utilizarea cloramfenicolului la această vîrstă.

Indicaţiile cloramfenicolului sînt : febra tifoidă ; infecţiile cu hemofili, îndeosebi localizarea meningiană, la perosane care nu pot fi tratate cu ampicilină (alergice) ; în general, infecţiile severe cu germeni sensibili, survenite la persoane care nu pot beneficia de alte antibiotice (sau în lipsa acestora). Tratamentul dizenteriei bacilare cu cloramfenicol este nejustificat, existînd alternative mult mai puţin toxice ; de asemenea, cloramfenicolul nu este indicat în tratamentul infecţiilor urinare, dat fiind efectele toxice posibile şi concentraţia redusă de antibiotic activ eliminat prin urină.

Industria farmaceutică din ţara noastră (tabelul VIII) produce acest antibiotic *(Cloramfenicol)* sub formă de drajeuri sau capsule operculate de 125 sau 250 mg, pentru administrare orală ; doza zilnică este de 2-3 g, la adult, şi de 30—50 mg/kilocorp, la copil, în 3—4 prize. Dat fiind gustul foarte amar al substanţei, în ţara noastră se produce şi un preparat fără gust amar *(Cloramfenicol palmitat)*, prezentat sub formă de suspensie apoasă pentru uz intern, linguriţa (5 ml) avînd 125 mg (aceleaşi doze ca mai sus, însă nivelurile obţinute sînt inconstante şi mai mici). Un preparat injectabil produs în ţara noastră *(Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu)* este prezentat în flacoane cu 1 g pulbere ; se administrează intravenos (0,5—1,5 g, la adult ; 20 mg/kilocorp, la copil) sau intramuscular (1—3 g, la adult ; 10—30 mg/kilocorp, la copil). Molecula de hemisuccinat se desface sub influenţa unei esteraze hepatice, eliberîndu-se cloramfenicol activ. De regulă, se preferă administrarea orală de drajeuri sau de capsule, recur-

Scanned with OKEN Scanner

gîndu-se la suspensia de palmitat şi la administrarea parenterală numai în situaţii speciale (vîrstă, intoleranţă gastrică).

Tetraciclinele *(Tetraciclină, Solvocilin).* Sînt antibiotice *bacteriostatice,* extrase din specii de *Streptomyces* şi perfecţionate pe cale chimică, care îşi datoresc denumirea structurii alcătuite din condensarea liniară a patru cicluri aromate. Acţiunea antimicrobiană se exercită prin inhibarea sintezei proteice, fiind mai activă în fazele de creştere şi de metabolism activ al celulei bacteriene.

Spectrul de activitate este foarte larg şi cuprinde : coci şi bacili grampozitivi şi gramnegativi, anaerobi, spirochete şi leptospire, rickettsii, chlamidii şi micoplasme. Rămîn în afara acţiunii unii bacili gramnegativi (piocianic şi proteus), bacilul Koch şi unele tulpini din diverse specii (stafilococ, enterococ, chiar şi streptococi beta-hemolitici, colibacili, klebsielle, salmonele etc.). CMI variază de la 0,25—1 mcg/ml la 10—25 de ori şi chiar mai mult. Rezistenţa dobîndită apare lent, în trepte succesive şi nu survine în tratamentele scurte. Ea este încrucişată pentru toate tetraciclinele (exceptînd în unele cazuri minociclina) şi, rareori, se poate manifesta şi faţă de cloramfenicol. Asocierea cu betalactaminele este de regulă antagonistă ; cea cu aminoglicozidele sau cu cloramfenicolul este indiferentă, rar sinergică.

Diferitele preparate de tetraciclină nu se deosebesc prin spectrul de acţiune ci prin solubilitate, durata rezistenţei în organism, metabolism intermediar şi eliminare, menite să îmbunătăţească performanţele farmacocinetice. Astfel, alături de cele 3 tetracicline naturale (aureomicină, teramicină şi tetraciclină, din care a rămas în uz numai ultima), au fost obţinute preparate *mai solubile,* care să permită administrarea parenterală, ca *rolitetraciclina,* care este *pirolidinmetiltetraciclină (Solvocilin),* sau să amelioreze absorbţia orală (tetraciclinmetillizină) şi preparate cu *eliminare întîrziată* (metaciclina, minociclina şi doxiciclina). Acestea din urmă permit obţinerea de niveluri sanguine egale sau chiar uşor superioare celor obţinute cu tetraciclină, deşi doza zilnică necesară este mai mică (la adult : 2 000 mg tetraciclină, 600 mg metaciclină şi minociclină, 100 mg doxiciclină ; respectiv, la copil, pe kilocorp : 15—45 mg ; 10 mg ; 1—2 mg).

Timpul de înjumătăţire este de 8 ore pentru tetraciclină, de 24 de ore pentru metaciclină şi minociclină şi de 30 de ore pentru doxiciclină. De aici, rezultă ritmul de administrare : la 6—12 şi, respectiv, 24 de ore. După dozele uzuale orale, se realizează în sînge *niveluri* de 0,5—2—5 mcg/ml, iar după administrare intravenoasă de rolitetraciclină de 3—10—30 mcg/ml.

Calea orală permite o bună absorbţie chiar pe stomacul plin, însă absorbţia este stînjenită de substanţele absorbante, răşini şi ioni metalici (calciu, fier, aluminiu), care pot forma cu tetraciclina complexe greu absorbabile.

Difuziunea în ţesuturi este bună şi rapidă ; se concentrează în ficat, bilă, plămîni, oase şi chiar intracelular ; în L.C.R., nivelurile sînt foarte reduse. Se elimină în parte prin rinichi şi fecale, iar o parte se metabolizează în organism. Pentru minociclină şi doxiciclină eliminarea urinară este mai mică, de unde indicaţia lor la pacienţi cu deficit renal, avînd nefrotoxicitate redusă.

Reacţiile adverse ale tetraciclinelor se referă la : toleranţa locală

Scanned with OKEN Scanner

mediocră (greţuri după administrare orală şi iritaţie venoasă după cea intravenoasă ; din acest motiv, nu se recomandă calea intramusculară) ; dismicrobisme cu micoze ale mucoaselor, excepţional enterită stafilococică ; tulburări de creştere a oaselor şi dinţilor (nu se administrează la gravide şi la copii sub 4—5 ani) ; efecte toxice renale, în special la suferinzi renali şi după utilizare de tetraciclină degradată păstrată mult timp la lumină şi umezeală ; efecte hepatotoxice după rolitetraciclină mai ales la gravide ; erupţii alergice (rare ; alergie încrucişată faţă de toate tetraciclinele).

Indicaţiile sînt relativ restrînse, deşi spectrul este larg : rickettsioze, holeră, dizenterie, pneumonii bacteriene, pneumonii mixte (în care se bănuieşte etiologia micoplasmică, chlamidiană, ori rickettsiană), bronşitele cronice acutizate, infecţii cu anaerobi (Bacteroides) etc.

În ţara noastră (tabelul VIII), se produce *tetraciclina* sub formă de drajeuri sau capsule operculate de 250 ori 125 mg *(Tetraciclină)* şi *rolitetraciclina (Solvocilin),* sub formă de flacoane pentru administrare intravenoasă cu 300 mg şi flacoane pentru administrare intramusculară cu 350 mg (acestea conţin şi 350 mg lidocaină).

TABELUL VIII

ANTIBIOTICE CU SPECTRU LARG PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Cloramfenicol	Cloramfenicol *	Drajeuri a 0,250 g
		Capsule operculate a 0,250 g şi 0,125 g
	Cloramfenicol hemisuccinat **	Flacoane injectabile de 1 g
	Cloramfenicol palmitat ***	Suspensie orală, conţinînd 0,125 g/5 ml (1 linguriţă)
Tetraciclina	Tetraciclină *	Drajeuri a 0,250 g
		Capsule operculate a 0,250 g
Rolitetraciclină	Solvocilin **	Flacoane injectabile intravenos de 0,300 g
		Flacoane injectabile intramuscular de 0,350 g

* Producător : Întreprinderea de medicamente Bucureşti.
** Producător : Întreprinderea de antibiotice Iaşi.
*** Producător : BIOFARM.

Sulfamidele. Sînt chimioterapice de sinteză cu diverse structuri chimice, derivate de sulfanilamidă („sulfamida-mamă"), avînd acţiune *bacteriostatică,* prin antagonizarea acidului paraaminobenzoic. Dintre sutele de sulfamide, care au fost utilizate în clinică, majoritatea sînt depăşite astăzi, numărul celor folosite şi indicaţiile fiind în prezent mult limitate.

Spectrul de acţiune este foarte larg, cuprinzînd în măsură diferită unii coci grampozitivi şi gramnegativi, bacili grampozitivi, unii bacili gramnegativi (colibacili, shigele, salmonele, klebsielle), bacilul lepros, chlamidii, actinomicete şi unele protozoare (toxoplasma, hematozoar). Rezistenţa se instalează lent şi este încrucişată faţă de toate sulfamidele. Diferitele sulfamide se deosebesc între ele nu prin

spectru, ci prin intensitatea activităţii antibacteriene şi prin însuşiri farmacologice şi farmacocinetice. După administrarea *orală* (cea intramusculară nu este bine tolerată, cea intravenoasă relativ bine), se obţin *niveluri* mari în sînge, unde în bună parte se leagă de proteine (50—90%) şi niveluri mari în ţesuturi, ficat, rinichi şi chiar în L.C.R. ; traversează placenta şi se elimină şi prin lapte. Inactivarea în organism se face prin acetilare. Eliminarea urinară a derivaţilor acetilaţi, greu solubili, cere diureză mare şi pH alcalin, pentru a se evita complicaţiile renale prin precipitarea tubulară de cristale de sulfamidă (numai în cazul sulfamidelor administrate în doze mari). Se elimină urinar şi sub formă activă ; de asemenea, se elimină biliar şi prin fecale.

Indicaţiile sulfamidoterapiei au rămas : infecţiile urinare, şancrul moale, nocardioza, infecţiile cu chlamidii (trahom, conjunctivita cu incluzii), unele parazitoze cauzate de protozoare (malarie şi toxoplasmoză în asociere cu pirimetamină), lepra (sulfone, derivate înrudite cu sulfamidele), unele infecţii intestinale şi rectocolite ulcerohemoragice (în aceasta din urmă derivatul salazosulfapiridină). În celelalte infecţii, în care se foloseau altădată, ca anginele şi alte infecţii streptococice, meningite, pneumonii, dizenterie, profilaxia reumatismului etc., locul sulfamidelor a fost luat de antibiotice mult mai active.

Dintre *reacţiile adverse*, în afara celor renale amintite, se cunosc accidente hematologice (granulopenie, hemoliză), nervoase (nevrite), hepatice (în special la nou-născut, la care deplasarea bilirubinei de pe suportul proteinic sanguin poate duce la icter nuclear, în condiţiile imaturităţii enzimatice hepatice la această vîrstă), fenomene alergice cutanate (erupţii diverse, sindrom cutaneomucos) şi reacţii locale (digestive şi la locul injecţiilor), dată fiind toleranţa mediocră.

În ţara noastră, se produc următoarele sulfamide : *sulfafurazol (Neoxazol)*, sulfamidă cu eliminare rapidă, sub formă de comprimate de 500 mg (doza, la adult, este de 6 g/zi, în patru prize ; doza, la copil, este de 100—200 mg/kilocorp/zi) şi sub formă de fiole injectabile de 5 ml, cu soluţie apoasă 40% (2 g pe fiolă) şi sub formă de suspensie orală pentru uz pediatric (100 mg/ml) ; o sulfamidă neresorbabilă *(Ftalilsulfatiazol)* cu efect local intestinal ; *sulfafenazol (Sulfafenazol)*, sulfamidă semiretard, cu eliminare medie, sub formă de comprimate de 500 mg (doza zilnică este de 1,5—2 g, la adult, în două prize, şi de 20—40 mg/kilocorp, la copil) ; *sulfametoxidiazina (Sulfametin)*, sulfamidă-depozit, avînd eliminare înceată, sub formă de comprimate de 500 mg (doza este de 0,5—1,5 g, o singură priză pe zi la adult, şi 10—20 mg/kilocorp/zi, la copil), şi sub formă de suspensie apoasă 5% pentru uz pediatric (o măsură de 5 ml conţine 250 mg).

Dintre derivatele sulfamidice din import : *salazosulfapiridina* (Salazopyrin), comprimate de 500 mg, indicată în tratamentul rectocolitei hemoragice (la adult 4—8 g/zi, doză de atac, apoi 2 g/zi, doză de întreţinere ; la copil, 75—150 mg/kilocorp/zi, doza de atac şi 45 mg/kilocorp/zi, doză de întreţinere) ; *diafenilsulfona* (Disulone), comprimate de 250 şi de 500 mg, indicată timp prelungit în tratamentul leprei. Pentru aplicaţii locale, se importă un preparat sub formă de cremă (Sulfamylon), conţinînd acetat de *mafenid*, un derivat homosulfona-

Scanned with OKEN Scanner

midic, înrudit cu sulfamidele ; sulfamidele nu se pot folosi în aplicații cutanate și pe mucoase din cauza sensibilizării.

TABELUL IX

SULFAMIDE PRODUSE ÎN ȚARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Sulfafurazol	Neoxazol	Comprimate a 0,500 g * Fiole injectabile conținînd 2 g/fiolă * Suspensie orală pentru uz pediatric (0,5 g pe 1 linguriță de 5 ml) **
Sulfametoxidiazină	Sulfametin	Comprimate a 0,500 g * Suspensie orală pentru uz pediatric (0,25 g pe 1 linguriță-menzură) **
Sulfafenazol	Sulfafenazol	Comprimate a 0,500 g *
Ftalilsulfatiazol	Ftalilsulfatiazol	Comprimate a 0,500 g *

* Producător : Întreprinderea de medicamente București.
** Producător : BIOFARM.

Cotrimoxazolul (Septrin, Biseptol, Bactrim, Sumetrolim), amestec de două chimioterapice, cu însușiri remarcabile, conține *sulfametoxazol* (patru cincimi) și *trimetoprim* (o cincime). Este prezentat sub formă de comprimate pentru adulți (400 mg sulfametoxazol + 80 mg trimetoprim) și comprimate pentru copii (100 mg sulfametoxazol + 20 mg trimetoprim). Trimetoprimul este un derivat de pirimidină, care (prin inhibarea dihidrofolatreductazei) împiedică sinteza de acid folinic, intervenind deci secvențial față de sulfamidă, care împiedică sinteza acidului folic din acidul paraaminobenzoic ; în felul acesta, prin asocierea celor două chimioterapice se obțin efecte sinergice și de tip *bactericid* (comparativ cu sulfamidele, intensitatea activității antibacteriene este, în general, de 5 ori chiar de 10—20 ori mai mare). Rezistența unei bacterii față de unul din compuși, uneori chiar față de fiecare în parte, nu împiedică acțiunea eficace a amestecului.

În organism, cotrimoxazolul se comportă similar sulfamidei din compoziția lui ; în sînge, se obțin *niveluri* de 4—28 mcg/ml ; în urină, se obțin concentrații pînă la 1 000 mcg/ml ; în L.C.R., din meningele inflamat, se concentrează bine pînă la 35—90% din nivelul sanguin.

Toleranța este bună, cu excepția unor discrete tulburări digestive (apar în 3,5% din cazuri), a unor erupții alergice (2,4%) și a unor tulburări sanguine (0,5%). Ca și alte sulfamide, cotrimoxazolul este contraindicat la femeile gravide și la nou-născuți și sugari (excepțional, în cazuri extreme).

Indicațiile cuprind : infecțiile urinare, respiratorii, chiar septicemiile (în asociere cu antibiotice) cu germeni sensibili, febra tifoidă etc. Abuzul care se face în prezent prin utilizarea cotrimoxazolului în toate infecțiile urinare și în foarte multe boli infecțioase (preparatul este ușor de administrat și foarte activ) va duce din păcate cu siguranță la compromiterea lui, ca a atîtor alte substanțe antimicrobiene.

Dozele sînt de aproximativ 2 g/zi la adult (cîte 2 comprimate la 12 ore) și de 10—30 mg/kilocorp/zi, la copil.

Scanned with OKEN Scanner

Antibiotice cu spectru îngust şi utilizare limitată

Vom prezenta în acest cadru destul de eterogen cîteva grupuri de antibiotice reunite destul de artificial într-o familie, pe baza utilizării în infecţii stafilococice şi a restrîngerii domeniului lor de aplicare clinică la anumite situaţii.

Structura chimică, mecanismul şi modul de acţiune, însuşirile farmacocinetice sînt mai mult sau mai puţin apropiate numai pentru membrii grupelor.

Macrolide

Macrolidele (eritromicina, oleandomicina şi spiramicina) sînt antibiotice *bacteriostatice* (în unele condiţii chiar bactericide), avînd o structură chimică alcătuită dintr-un inel lactonic macrociclic, de care se leagă aminozaharuri. Sînt *active* faţă de : coci grampozitivi (inclusiv majoritatea stafilococilor) şi gramnegativi, bacili grampozitivi, hemofili, micoplasme şi mai puţin faţă de chlamidii, treponeme şi rickettsii (CMI este de 0,05—0,5 mcg/ml, pentru germeni foarte sensibili şi 1—3 mcg/ml pentru cei moderat sensibili). Rezistenţa dobîndită se instalează relativ repede, după 10—12 zile de monoterapie ; există rezistenţă încrucişată între macrolide, uneori şi faţă de lincomicină.

Eritromicina. *Eritromicina-bază* fiind inactivată în parte în stomac se prezintă pentru administrare *orală* sub formă de caşete enterale, a căror desfacere la nivelul intestinului poate întîrzia, eliminîndu-se ca atare prin fecale ; din această cauză, s-a recurs la administrarea unor săruri (stearat de eritromicină), esteri (etil-succinat), sau ester şi sare (propionil-lauril-sulfat de *eritromicină*, numit şi estolat de eritromicină). În ţara noastră, se produce *propionileritromicina (Eritromicină propionil)*, sub formă de comprimate, conţinînd 200 mg eritromicină-bază. Doza zilnică la adult, este de 1—3 g, iar la copil este de 20—40 mg pe kilocorp, în 4 prize (T_{50} este de 3—4 ore). Forma injectabilă de eritromicină, produsă în ţara noastră *(Eritromicină lactobionat)*, este prezentată sub formă de flacoane conţinînd 300 mg eritromicină-bază ; se administrează *intravenos*, după dizolvare în glucoză izotonică (în soluţie fiziologică de NaCl substanţa precipită !), la adult în doză de 0,6—1,2 g/zi, în 2-4 injecţii pe zi, la copil, în doze de 20—30 mg/kilocorp/zi.

Indicaţiile eritromicinei sînt : infecţiile cu stafilococi rezistenţi la peniciline ; infecţiile cu streptococi beta-hemolitici, cu pneumococi, la persoane alergice la penicilină ; difteria, infecţiile cu micoplasme.

Toleranţa este în general bună ; pot să apară tulburări digestive după prizele orale şi iritaţie venoasă după administrare intravenoasă. Administrarea prelungită de propionileritromicină poate afecta ficatul (icter colestatic).

TABELUL X

MACROLIDE PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Eritromicina	Eritromicină propionil *	Comprimate a 0,200 g
	Eritromicină lactobionat **	Flacoane injectabile de 0,300 g

* Producător : Intreprinderea de medicamente Bucureşti.
** Producător : Intreprinderea de antibiotice Iaşi.

Scanned with OKEN Scanner

Oleandomicina este aproape abandonată.

Spiramicina (Rovamicyne), fiind mai bine tolerată şi dînd concentraţii tisulare superioare (administrare orală), este indicată în tratamentul pneumoniilor cu coci grampozitivi şi cu hemofili, în special la copil, ca şi în tratamentul toxoplasmozei la gravide.

False macrolide

Falsele macrolide sînt antibiotice *bacteriostatice* (uneori bactericide), active faţă de germenii grampozitivi. Printre ele sînt peptolidele, numite şi sinergistine, deoarece reprezintă amestecuri de antibiotice bacteriostatice, care se potenţează reciproc, dînd uneori efect sinergic bactericid : *pristinamicina* (Pyostacine) şi *stafilomicina*, administrate oral, în infecţii cu stafilococi rezistenţi la betalactamine.

Lincomicina (Lincocin). Este un antibiotic, *bacteriostatic* şi *bactericid*, foarte *activ* faţă de : coci grampozitivi (nu şi faţă de enterococ) ; anaerobi (clostridii şi bacteroizi) ; bacteridia carbonoasă. Nu este activă faţă de cocii gramnegativi, hemofili şi bacilii gramnegativi aerobi. Rezistenţa se instalează relativ repede. O caracteristică a antibioticului este *difuziunea* bună în oase şi cavităţi. Din această cauză, *indicaţiile* lincomicinei sînt : infecţiile cu stafilococ rezistent la betalactamine ; alte infecţii cu germeni sensibili, la persoane alergice la penicilină ; infecţii cu participare anaerobă ; localizările în oase şi cavităţi ale infecţiilor cu germeni sensibili (osteomielită, sinuzite, empieme).

Antibioticul se prezintă sub formă de capsule *orale* de 250 mg (doza este de 1—3 g/zi la adult, divizată în 4 prize, şi de 20—40 mg/kilocorp/zi, la copil) şi sub formă de flacoane cu soluţie injectabilă de 250 ori 500 mg, pentru administrarea *intramusculară* (0,6—1,2 g, în 2 injecţii pe zi, la adult ; 10 mg/kilocorp/zi, la copil), excepţional şi *intravenos*. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 2 cel mult 3 săptămîni pentru a evita apariţia rezistenţei.

Clindamicina (Dalacin). Este un preparat semisintetic de lincomicină, mai activ, care permite obţinerea unor niveluri superioare printr-o mai bună absorbţie. Dozele sînt ceva mai mici şi se administrează *oral, intravenos* sau *intramuscular*.

S-a semnalat, după administrarea orală de clindamicină, mai rar după cea de lincomicină, apariţia unei colite acute ulceroase cu evoluţie severă.

Rifamicine

Rifamicinele se pot apropia de falsele macrolide, deşi *spectrul* lor este mai larg, cuprinzînd : coci grampozitivi (inclusiv stafilococi) şi gramnegativi, hemofili, bacili grampozitivi şi gramnegativi (nu şi piocianicul), clostridii, chlamidii şi, cu totul particular, bacilul Koch (CMI = 0,05—1 mcg/ml !). În ciuda intensei activităţi asupra unui larg cîmp de agenţi patogeni, utilizarea clinică este redusă, din cauza rapidei instalări a rezistenţei. Nu prezintă rezistenţă încrucişată cu alte antibiotice. Asocierea cu betalactaminele are efect antagonist, cea cu aminoglicozidele este indiferentă.

Rifamicina S.V. a fost primul antibiotic de acest fel, la care s-a renunţat.

Scanned with OKEN Scanner

Rifampicina. Se administrează exclusiv pe cale *orală*. Preparatul românesc *(Rifampicină)* este prezentat în capsule de 150 mg. Doza la adult este de 0,6—0,9 (excepţional 1,2) g/zi, repartizată în 2 prize ; la copil doza este de 10—20 mg/kilocorp/zi. Se administrează pe stomacul gol. Din cauza concentrării antibioticului în ficat şi în căile biliare, este contraindicată la hepatici şi poate da chiar la subiecţi indemni reacţii hepatotoxice, uneori chiar cu icter. S-au descris foarte rare accidente renale severe, survenite în terapia discontinuă prelungită din tuberculoză. În general, toleranţa este bună. Este totuşi contraindicată în sarcină, mai ales în ultima ei perioadă.

Indicaţia majoră a rifampicinei este tuberculoza (în asociere cu chimioterapice) şi unele infecţii cu stafilococi rezistenţi la alte antibiotice, pe timp limitat, pentru a se evita rezistenţa.

Antistafilococice de excepţie

Substanţe cu diferite structuri chimice, greu de tolerat, singura indicaţie fiind infecţia severă cu stafilococ rezistent la alte antibiotice : *fucidina* (acid fusidic, cu structură sterolică) ; *lizostafina* (enzimă de extracţie stafilococică activă asupra tuturor stafilococilor pe care-i lizează) ; *vancomicina* (structură glicoproteidică, administrare exclusiv intravenoasă, prezintă oto- şi nefrotoxicitate), *restocetina* (scoasă din uz) ; *novobiocina*, alt antibiotic, înrudit ca spectru cu eritromicina, a fost abandonat, fiind scos din 1978 şi din nomenclatorul de medicamente din ţara noastră.

Chimioterapice şi antibiotice cu utilizare specială

Chimioterapice şi antibiotice antituberculoase *

Streptomicina *(Streptomicină sulfat, Strepancil, Strevital)*, rifampicina *(Rifampicină)*, izoniazida *(Izoniazidă)*,

TABELUL XI

ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE ANTITUBERCULOASE PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Streptomicina	Streptomicină sulfat *	Flacoane injectabile de 1 g
	Strepancil *	Flacon injectabil de 1 g
	Strevital *	Flacoane injectabile de 1 g
Rifampicină	Rifampicină **	Capsule a 0,150 g
Izoniazida	Izoniazidă **	Comprimate a 0,050 g şi 0,100 g Fiole injectabile conţinînd 0,500 g/fiolă
Etambutol	Etambutol **	Comprimate a 0,250 g
Cicloserina	Tebemicin **	Comprimate a 0,250 g
Pirazinamida	Pirazinamidă **	Comprimate a 0,500 g

* Producător : Întreprinderea de antibiotice Iaşi.
** Producător : Întreprinderea de medicamente Bucureşti.

etambutolul *(Etambutol)*, pirazinamida *(Pirazinamidă)*, protionamidă (Tebeform) şi cicloserina *(Tebemicin)*. Prezentarea acestor substanţe şi a modului de utilizare depăşeşte cadrul lucrării.

* Etionamida *(Nizotin)* a fost scoasă, din 1978, din nomenclatorul de medicamente din ţara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe utilizate în infecţiile urinare

Pentru a fi active în tratamentul infecţiilor urinare, aceste substanţe trebuie să îndeplinească următoarele condiţii : să se concentreze în urină sub formă activă ; să aibă un spectru de activitate, care să acopere etiologia mai des întîlnită în aceste infecţii (colibacil, enterococ, proteus, piocianic etc.), să permită o terapie prelungită, necesară pentru prevenirea recidivelor. În acest sens, se impune o bună toleranţă în special absenţa nefrotoxicităţii (rinichiul fiind de regulă implicat în special în infecţiile pielorenale repetate, cronice) şi absenţa reacţiilor adverse la femeia gravidă (inclusiv la embrion şi făt), la care infecţiile urinare apar mai frecvent.

O parte din antibioticele prezentate mai sus îndeplinesc aceste condiţii, în măsură mai mică sau mai mare. Un alt antibiotic, *cicloserina* (tuberculostatic de rezervă), dat fiind spectrul destul de larg şi eliminarea urinară, este utilizat într-un produs de import (Urovalidin), sub formă modificată numit *terizidonă,* în asociere cu *fenazopirină,* antispastic-antiinflamator. Se administrează oral 0,6—1,2 g pe zi, la adult, cu toleranţă bună, dacă nu se depăşesc două săptămîni de tratament ; este contraindicat la gravide şi la copil mic.

Alături de *antibiotice,* de *sulfamide* şi de *cotrimoxazol,* în terapia infecţiilor urinare sînt larg folosite următoarele chimioterapice :

Acidul nalidixic. Este un *bacteriostatic,* activ numai asupra bacililor gramnegativi (exceptînd piocianicul şi unele tulpini de Proteus). Principalul neajuns este instalarea rapidă a rezistenţei, ceea ce impune limitarea la cel mult 3 săptămîni a duratei tratamentului. Se administrează pe cale orală 2—3 g/zi, la adult, şi 50 mg/kilocorp/zi, la copil. Este indicat în infecţiile urinare cu bacili gramnegativi sensibili. Pot să apară rareori tulburări digestive, alergice şi neuropsihice, în special la hepatici, renali şi psihotici. Nu se recomandă la nou-născuţi, la gravide şi la femei care alăptează (se elimină prin lapte).

În ţara noastră, acest chimioterapic *(Acid nalidixic)* este produs sub forma de comprimate (0,500 g/comprimat) şi sub forma de suspensie orală 6% pentru uz pediatric (o linguriţă-menzură conţine 0,300 g).

Nitrofurantoina. Este un derivat de nitrofuran, cu administrare *orală,* cu resorbţie mediocră, însă cu concentrare urinară. *Spectrul* este mai larg decît al acidului nalidixic, cuprinzînd alături de bacili gramnegativi şi coci grampozitivi şi gramnegativi, bacili grampozitivi etc. Rezistenţa se instalează de obicei foarte lent. Ca şi pentru acidul nalidixic, activitatea antibacteriană este condiţionată de pH-ul acid al urinii (la pH 5 este mai activă de 50—100 de ori decît la pH 8 !). Toleranţa este mediocră, putînd să apară : tulburări digestive, alergice, nervoase (polinevrite), sanguine (leucopenie) etc. Cu toate acestea, se poate administra timp îndelungat luni (ani), în doză mică, ca profilactic al recidivelor. Produsul românesc *(Nitrofurantoin)* are 100 mg/comprimat. Doza este de 300—400 mg/zi la adult (10 mg/kilocorp/zi, la copil), pentru tratamentul acut, şi de 100 mg/zi, la adult (2—3 mg/kilocorp/zi, la copil), pentru tratament prelungit. Este contraindicat în timpul sarcinii şi la nou-născuţi. Nu trebuie asociat cu acidul nalidixic (efect antagonic), însă poate fi aplicat în continuare ca tratament pre-

Scanned with OKEN Scanner

lungit, după terapia acută cu acid nalidixic.

Metenamina şi **mandelamina** (metenamină asociată cu acid mandelic). Sînt chimioterapice urinare, care îşi bazează activitatea pe eliberarea de aldehidă formică, condiţionată de pH-ul acid urinar. Se poate obţine acidifierea urinii cu doze mari pe cale orală de clorură de amoniu şi acid benzoic. Preparatul produs în ţara noastră *(Diurocard)* este prezentat sub formă de drajeuri, conţinînd 400 mg de clorură de amoniu şi 150 mg de acid benzoic ; doza de 2—4 drajeuri de 4—5 ori pe zi (la mese). Acidifierea urinii se mai poate obţine şi cu metionină, 4—10 g pe zi (ceea ce este periculos la hepatici cronici). *Spectrul* metenaminei şi mandelaminei cuprinde majoritatea germenilor, exceptînd pe cei care alcalinizează urina (proteus). Tratamentul se face cu 1—3 g metenamină/zi (10—20 mg/kilocorp/zi, la copil) ori cu 3—5 g mandelamină/zi (30—50 mg/kilocorp/zi, la copil), în cure repetate de 10—15 zile. Pot să apară, mai ales după metenamină, fenomene iritative ale vezicii urinare, care se remit prin alcalinizarea urinii (ceea ce însă impune renunţarea la tratament). Sînt contraindicate în insuficienţa hepatică şi renală.

Preparatul produs în ţara noastră *(Metenamin)* este prezentat sub formă de comprimate (0,500 g/comprimat) şi de fiole conţinînd soluţie apoasă injectabilă (1,25 g/fiolă).

„Antiseptice intestinale"

Tratamentul infecţiilor digestive se face cu chimioterapice speciale („antiseptice intestinale") prezentate atît la partea de farmacologie generală, cît şi la capitolul respectiv (tabelul XIII).

TABELUL XII

SUBSTANŢE PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ UTILIZATE ÎN INFECŢII URINARE
(pentru sulfamide vezi tabelul IX)

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Acid nalidixic	Acid nalidixic *	Comprimate a 0,500 g Suspensie orală pentru uz pediatric (0,300 g într-o linguriţă-menzură) **
Nitrofurantoină	Nitrofurantoin *	Comprimate a 0,100 g
Metenamină	Metenamin *	Comprimate a 0,500 g Fiole injectabile conţinînd 1,25 g/fiolă

* Producător : Întreprinderea de medicamente Bucureşti.
** Producător : BIOFARM.

TABELUL XIII

„ANTISEPTICE INTESTINALE" PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumire comercială	Prezentare
Clorchinaldol	Saprosan *	Drajeuri a 0,100 g Microtablete a 0,010 g Pulbere 3%
Cliochinol + fanchinonă + oxifenoniu	Mexaform **	Comprimate
Cliochinol	Cifoform *	Comprimate a 0,250 g

* Producător : Întreprinderea de medicamente Bucureşti.
** Producător : Întreprinderea de medicamente Bucureşti, în cooperare cu Ciba—Geigy (Elveţia).

Scanned with OKEN Scanner

Antifungice

Substanţele antifungice cuprind antibiotice şi chimioterapice de sinteză, cu acţiune de obicei *fungistatică* (excepţional fungicidă), aplicate local sau pe cale generală, în tratamentul micozelor localizate sau sistemice, în funcţie de gradul de absorbţie intestinală şi toleranţă, deseori mediocră, cu efecte toxice manifeste, şi în funcţie de spectrul de activitate (uneori este necesară determinarea fungigramei, ca în infecţiile bacteriene).

Nistatina *(Stamicin).* Este *activă* pe *Candida albicans.* Se utilizează *local* fiind insolubilă şi greu resorbabilă, în aplicaţii repetate de 3—6 ori pe zi, sub formă de pulbere fină, suspensii, ovule etc. Administrarea *orală* nu aduce decît efect local intestinal. Este bine tolerată atît oral cît şi local. Preparatul românesc *(Stamicin)* este prezentat sub formă de drajeuri de 500 000 U.I. şi sub formă de ovule vaginale.

Griseofulvina M *(Griseofulvin M).* Este prezentată sub formă de comprimate de 125 mg. Este *activă* faţă de dermatofiţii pielii păroase a capului şi feţei şi a unghiilor. Se administrează oral 0,5—1 g/zi la adult (10 mg/kilocorp/zi la copil) timp îndelungat. Resorbţia digestivă este slabă, însă cu timpul substanţa se concentrează în fanere. Poate da multiple reacţii adverse.

Clotrimazolul. Este un *fungistatic* de sinteză cu *spectru* larg, care poate fi aplicat atît pe cale *orală* (absorbţia asigură niveluri sanguine utile), cît şi pe cale *locală* (produsul din import Canesten cremă, soluţie şi tablete vaginale), în diferite micoze locale sau chiar sistemice.

Miconazolul. Este un derivat de imidazol, similar ca spectru şi utilizare cu clotrimazolul.

Amfotericina B. Se administrează *intravenos* şi *intrarahidian* în micoze sistemice severe, cu riscul unor supărătoare *efecte toxice* şi alergice.

TABELUL XIV

ANTIFUNGICE PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ

D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Nistatină	Stamicin	Drajeuri a 500 000 U.I. *
		Ovule vaginale conţinînd 0,030 g/ovul **
	Nistatin *	Flacoane cu 6 g pulbere pentru suspensie orală (se suspendă în 20 ml apă distilată ; 1 ml conţine 100 000 U.I.)
Griseofulvină	Griseofulvin M *	Comprimate a 0,125 g

* Producător : Întreprinderea de medicamente Bucureşti.
** Producător : Întreprinderea de antibiotice Iaşi.

Antivirale

Substanţele antivirale, antibiotice şi produşi de sinteză, deşi sînt de mult în atenţia cercetătorilor, cu realizarea a sute de produşi activi în faza de experimentare, au intrat în practica medicală numai în puţine situaţii.

Amantadina. Este un profilactic antigripal, avînd şi efecte terapeutice (discutabile în gripă, utile în boala Parkinson). Produsul de import (Viregyt) este prezentat sub formă de capsule cu 100 mg amantadină hidroclorică, care se administrează oral timp de 10—14 zile pentru profilaxia gripei în doză de 200 mg, la

Scanned with OKEN Scanner

adulţi şi la copii mari, şi de 100 mg, la copii de 5—9 ani. Nu este lipsită de reacţii adverse.

I.D.U. (5.iod-2'-dezoxiuridină). Se aplică *local* în colir 0,1% în keratita herpetică sau *intravenos* în perfuzie lentă în encefalita herpetică (greu tolerat, efecte discutabile).

Citozinarabinoza. Se utilizează în tratamentul herpesului zoster pe cale intravenoasă.

Metisazona (Marboran). Derivat de tiosemicarbazonă, s-a folosit în profilaxia variolei şi în tratamentul unor complicaţii ale vaccinării antivariolice.

Lizozimul şi interferonul. Sînt substanţe proteice, produse de organism ca mijloc de apărare în infecţii. Au fost încercate ca produse farmaceutice (sau, în cazul interferonului, ca stimulatoare ale producţiei endogene) în diferite viroze, cu rezultate contradictorii pentru lizozim, promiţătoare pentru interferon.

Biologia agentului patogen viral, intim legată de activitatea celuleigazdă pe care o invadează, face dificilă obţinerea de substanţe cu acţiune selectivă antimetabolică asupra particulei virale şi lipsite de efecte citotoxice.

TABELUL XV

PREPARATE DERMATOLOGICE DE UZ LOCAL CU ACŢIUNE ANTIINFECŢIOASĂ PRODUSE ÎN ŢARA NOASTRĂ

Denumirea comercială	Prezentare	Substanţa antiinfecţioasă	Substanţa antiinflamatorie
Unguent cu tetraciclină *	Unguent	Tetraciclină	—
Bioxiteracor **	Flacoane spray	Oxitetraciclină	Hidrocortizon
Negamicin B *	Unguent	Neomicină şi Bacitracină	—
Neopreol *	Unguent	Neomicină	Prednisolon
Nidoflor *	Cremă	Neomicină şi Nistatină	Triamcinolon acetonid
Fluocinolon N *	Unguent Cremă Flacoane spray	Neomicină	Fluocinolon acetonid
Pivalat de flumetazon N *	Unguent Cremă	Neomicină	Flumetazonă pivalat
Decaderm **	Unguent Soluţie	Dequalinium	—
Locacorten-Vioform ***	Unguent	Cliochinol (Vioform)	Flumetazonă pivalat
Unguent cu triamcinolon acetonid şi saprosan *	Unguent	Dicloroxichinaldină *(Saprosan)*	Triamcinolon acetonid
Buclosamid	Unguent * Soluţie ** Flacoane spray ** Pudră ****	N-butilamida acidului 4-clor-2-oxibenzoic	— — — —
Buclosamid P	Unguent * Soluţie ** Flacon spray **	N-butilamida acidului 4-clor-2-oxibenzoic	Prednisolon

* Producător : Intreprinderea de antibiotice Iaşi.
** Producător : BIOFARM.
*** Producător : Intreprinderea de antibiotice Iaşi, în cooperare cu Ciba-Giegy (Elveţia).
**** Producător : Intreprinderea de medicamente Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVI

PREPARATE OFTALMOLOGICE DE UZ LOCAL CU ACȚIUNE ANTIINFECȚIOASĂ PRODUSE ÎN ȚARA NOASTRĂ

Denumirea comercială	Prezentare	Substanța antiinfecțioasă	Substanța antiinflamatorie
Colir cu sulfacetamidă *	Soluție apoasă	Sulfacetamidă sodică	—
Unguent oftalmic cu kanamicină **	Unguent	Kanamicină	—
Unguent oftalmic cu kanamicină și hidrocortizon alcool **	Unguent	Kanamicină	Hidrocortizon
Unguent oftalmic cu triamcinolon și neomicină sulfat **	Unguent	Neomicină	Triamcinolon
Unguent oftalmic cu oxid galben de mercur 2% **	Unguent	Oxid galben de mercur	—

* Producător : BIOFARM.
** Producător : Întreprinderea de antibiotice Iași.

TABELUL XVII

CHIMIOTERAPICE ANTIPARAZITARE PRODUSE ÎN ȚARA NOASTRĂ

Denumirea comercială	D. C. I.	Prezentare	Cantitate pe compr., caps., fiolă, flac. inj.
Clorochin * (sulfat)	Clorochină	Comprimate	0,200 g (0,150 g substanță-bază)
Emetină *	Emetină	Fiole inj.	0,020 g
Hidroxiclorochin *	Hidroxiclorochină	Drajeuri	0,200 g
Metronidazol *	Metronidazol	Comprimate Comprimate vaginale	0,250 g 0,500 g
Nematocton **	Piperazină (adipat)	Comprimate Soluție de uz intern	0,300 g 10% și 20%
Niclosamid *	Niclosamid	Comprimate	0,500 g
Oxiuran *	Pararozanilină	Drajeuri	0,010 g și 0,025 g
Pladmin *	Proguanil	Comprimate	0,100 g
Vermigal **	Pamoat de pirviniu	Suspensie orală	0,050 g pe linguriță (5 ml)

* Producător : Întreprinderea de medicamente București.
** Producător : BIOFARM.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

AJODHIA J. M., DIX M. R. — Drug-Induced Deafness and Its Treatment, *Practitioner*, 1976, *216*, 561-570.

ANGELESCU M. — Cele „7 păcate capitale" în practica antibioterapiei, *Prod. farm.* (Buc.), 1975, martie.

ANGELESCU M. — Folosirea rațională a ampicilinei, *Prod. farm. (Buc.)*, 1975, iunie.

ANGELESCU M. — Folosirea rațională a antibioticelor, Edit. medicală, București, 1976.

ARMENGAUD M. și colab. — Des concentrations des antibiotiques dans le L.C.R. au cours de traitements des méningites aiquës, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1979, 1 319, 7 febr.

APPEL B. G., HAROLD C. N. — The Nephrotoxicity of Antimicrobial Agents, *New. Engl. J. Med.*, 1977, *296*.

BALȘ M. G. — Antibioticele, ed. a II-a, Edit. medicală, București, 1965.

BALȘ M. G. — Terapia infecției, ed. a II-a, Edit. medicală, București, 1976.

CIONGA E., AVRAM L. — Medicamente chimioterapice, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.

CIORĂNESCU ECATERINA — Medicamente de sinteză, ed. a II-a, Edit. tehnică, București, 1966.

DOBRESCU D. — Farmacodinamie, Edit. didactică și pedagogică, București, 1977.

DUMINICĂ A., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecții, Edit. medicală, București, 1977.

GARROD P. L., O'GRADY FR. — Antibiotic and Chemotherapy, ed. a II-a, Livingstone, New-York — Edinburgh — Londra, 1971.

LANG E. — Antibiothérapie — un guide pratique, Edit. Sandoz, Bâle, 1974

LANG E. — Effets indésirables de la chimiothérapie antibatérienne, Edit. Sandoz, Bâle, 1974.

LORIAN V. — Antibiotica and chemoherapeutic Agents in Clinical and Laboratory Practice, Ch. C. Tomas Publ., Springfield, 1966.

NEUMANN M. — Vade mecum des antibiotiques, *G. Doin et Co.*, Editeurs Librairie haloine S. A., Paris, 1962.

OPRIAN O. (sub. red.) — Agenda medicală, Edit. medicală, București, 1966.

PATAKY I. — Quelques problèmes généraux de la chimiothérapie et de l'antibiothérapie, *Ther. Hung.*, 1975, *23*, 1, 3-13.

STROESCU V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Edit. medicală. București, 1977.

TOMA E. — Studiul diverselor tehnici de antibiogramă și corelații cu rezultatele clinice, Teză de doctorat, I.M.F., București, 1971.

VAN SAANEN P. — Studiul relațiilor doză-efect la antibiotice, Teză de doctorat, I.M.F., București, 1972.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a II-a, Edit. medicală, București, 1971.

VOICULESCU M. (sub. red.) — Boli infecțioase, Edit. didactică și pedagogică, București, 1976.

WALTER A., HEILMEYER L. — Antibiotika Fibel, ed. a III-a, Georg Thieme, Stuttgart, 1969.

* * * — Utilization rationnelle des antibiotiques, *Cah. méd.*, 1971, *12*, 30 decembrie.

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE FARMACOCINETICĂ ŞI FARMACOTERAPIE

Medicamentul folosit în practica medicală trebuie să prevină, să amelioreze sau să vindece boala. Aceasta este optica modernă a clinicianului. În cadrul medicamentelor, este bine să fie incluse şi substanţele radioopace, substanţe larg folosite pentru investigaţiile paraclinice.

Astăzi, chimia de sinteză produce substanţe medicamentoase într-un ritm uluitor, fapt care generează o sumă de greutăţi : este foarte greu pentru acei care lucrează nemijlocit la îngrijirea bolnavului să le reţină corect şi să le cunoască efectele amănunţit. Pentru aceste motive Organizaţia Mondială a Sănătăţii face eforturi susţinute, propunînd reducerea drastică a numărului de medicamente. În condiţiile de mai sus, personalul medical de toate gradele trebuie să se preocupe de cunoaşterea temeinică a medicamentului folosit în practica curentă, să observe cu deosebită obiectivitate efectele favorabile şi să înregistreze cu competenţă şi minuţiozitate reacţiile adverse, care — eventual — apar în cursul tratamentului.

Farmacocinetica medicamentelor

Farmacocinetica studiază evoluţia în timp a proceselor fizice şi chimice, la care este supus medicamentul, după ce a fost administrat. Este diferită de famacodinamia clasică, care studiază acţiunile medicamentului asupra organismului. Orice medicament, care pătrunde în organism, suferă acţiunea unor procese biologice. Procesele pe care le studiază farmacocinetica, prezentate în ordinea lor firească, sînt următoarele : 1) *absorbţia*, 2) *distribuţia* în diferitele compartimente ale organismului, 3) *metabolismul* şi 4) *excreţia* (eliminarea) medicamentului.

Aceste procese, cu excepţia biotransformării medicamentului, sînt fenomene fizico-chimice de transport, legate, în mod indisolubil, de proprietăţile fizico-chimice ale medicamentului şi de „barierele", care se opun trecerii libere a medicamentului între compartimente (de ex., membrana mucoasei digestive ; membrana capilarului ; bariera hematoencefalică ; bariera placentară şi glandulară — lapte ; membrana tubului renal, membrana oculară etc.).

În general, aceste membrane sînt lipofile, porii lor fiind foarte mici (mai puţin de 4 Å). În faţa acestor structuri, moleculele foarte mici, care sînt hidrosolubile (de ex., ureea) vor

Scanned with OKEN Scanner

străbate cu ușurință aceste membrane ; moleculele mai mari dar tot hidrosolubile (de ex., aminoacizi) vor trece prin aceste membrane numai prin transport activ ; medicamentele liposolubile trec în mod obișnuit prin transport pasiv. Traversarea membranei este în funcție de concentrația, care există de o parte și de alta a membranei, trecerea făcîndu-se din partea unde concentrația este mai mare spre cea mai mică, pînă se stabilește un echilibru.

În concluzie, farmacocinetica se individualizează, pe de o parte, prin marea importanță pe care o acordă factorului timp, ceea ce explică de ce un fenomen, care se desfășoară în timp, este definit nu numai prin natura sau localizarea lui, ci și prin viteză, iar pe de altă parte, farmacocinetica se interesează inițial de viteza procesului biologic, care va determina soarta medicamentului, proces complex și care se desfășoară în diferite locuri din organismul animal, și el la fel de complex.

Administrarea și absorbția medicamentelor

Medicamentele pot fi administrate pe *cale digestivă* (per oral ; per lingual sau prin clisme medicamentoase) și pe *cale parenterală* (subcutanat, intramuscular, intravenos, intraarterial). Alteori, medicamentele pot fi administrate pe *cale respiratorie* (prin inhalații) sau pe *cale vaginală* (mai ales pentru efectele lor locale).

Absorbția medicamentelor, indiferent de calea de administrare, trebuie să fie cunoscută în mod amănunțit, teoretic și practic, de tot personalul medical, deoarece de această cunoaștere depinde rezultatul terapeutic care se scontează.

Absorbția digestivă

Absorbția digestivă este *în funcție de un număr mare de factori :*

a) gradul de concentrație în cele două părți ale celulei (de ex., concentrația intestinală — concentrația plasmatică) ;

b) solubilitatea medicamentului în lipide ;

c) procentul fracțiunii nedisociate și liposolubile a medicamentului (singura fracțiune absorbabilă, în raport nemijlocit de pH-ul segmentelor tubului digestiv) ;

d) proporția de fracțiune liberă a medicamentului (se știe că medicamentul legat de proteine nu se absoarbe) ;

e) mărimea moleculei medicamentului : cu cît molecula este mai mică, în soluția apoasă, trecerea ei este mai ușoară prin porii membranelor (care sînt sub 4 Å) ;

f) alți factori, în directă legătură cu bolnavul : sex, vîrstă, orar de administrare a medicamentului, dinamica motilității intestinale.

În ceea ce privește medicamentul, trebuie să se ia în considerare două aspecte :

a) constanta de disociere ionică și

b) liposolubilitatea.

Majoritatea medicamentelor sînt slab acide sau baze slabe, în organism găsindu-se fie disociate, fie nedisociate. Forma nedisociată a unui medicament este liposolubilă, avînd mari posibilități de a străbate membrana celulară.

În stomac, medicamentele acide se găsesc sub formă nedisociată, deci apte de a fi absorbite (acest lucru este explicat prin aciditatea foarte mare a sucului gastric, care împiedică ionizarea acizilor mai slabi).

Scanned with OKEN Scanner

Orice factor care creşte pH-ul sucului gastric (de ex., alcalinizantele) va împiedica absorbţia gastrică a medicamentelor acide.

Valenţa unor metale are importanţă în absorbţie, de ex., Fe^{++} se absoarbe mai bine decît Fe^{+++}, penicilina V (rezistentă la acizi) se absoarbe mai bine dacă este administrată pe stomacul gol.

Medicamentele bazice nu se absorb în stomac, deoarece sînt puternic ionizate. Se absorb, în schimb în intestin, deoarece alcalinitatea locală suprimă disocierea ionică.

Pentru practică, este important faptul că administrarea de acidifiante sau alcalinizante, care modifică pH-ul tubului digestiv, poate influenţa absorbţia unor medicamente, în cazul în care sînt luate concomitent.

Absorbţia medicamentului poate să fie rapidă şi totală, sau incompletă sau acesta să nu se absoarbă deloc.

Cantitatea absorbită poate fi apreciată, dacă se compară concentraţia în ser după administrarea intravenoasă, cu nivelurile obţinute în sînge după administrarea orală.

Prezentăm cîteva procente de absorbţie la unele antibiotice, după administrarea orală : clindamicina 90%, acidul nalidixic 80—90% ; cloramfenicolul 80—90%, doxiciclina 90%, lincomicina 40%, rifampicina 90—95%, penicilina V 50%, ampicilina 30—40%, macrolidele 50%, oxacilina 65% etc.

Absorbţia digestivă poate să fie influenţată de următorii factori :

a) *Starea de plenitudine sau de vacuitate a tubului digestiv.* Medicamentele se absorb mai repede sau mai încet, după cum stomacul este gol sau plin. Absorbţia este mai rapidă cînd stomacul este gol şi încetinită cînd stomacul este plin, deoarece medicamentele pot să se dizolve sau să formeze anumite combinaţii cu bolul alimentar. Evacuarea din stomac a medicamentelor este mai înceată, dacă în conţinutul stomacal există grăsimi, care incită secreţia de enterogastron, deoarece acesta inhibă peristaltica stomacului.

Există medicamente, care se administrează obişnuit după masă, ca de ex : sulfamidele, tetraciclinele, cloramfenicolul, etambutolul, clindamicina, amoxicilina etc. Medicamentele iritante pentru mucoasa gastrică se administrează de regulă după masă. Există medicamente care nu se pot absorbi sau se absorb mai puţin în prezenţa alimentelor în tubul digestiv (de ex., penicilinele orale, macrolidele, rifampicina etc.).

Unele medicamente (de ex., riboflavina) nu se absorb decît în prezenţa alimentelor ; altele, nu se pot absorbi decît în prezenţa grăsimilor (de ex., griseofulvina).

b) *Dimensiunea particulelor.* Micronizarea medicamentelor liposolubile oferă o suprafaţă mare de absorbţie, ceea ce duce în final la absorbţia lor mai accelerată ; în alte situaţii, micronizarea este dezavantajoasă pentru medicamentele care nu au o stabilitate bună în mediul gastric foarte acid ; alteori, forma amorfă a unui medicament este mai activă decît forma cristalină (de ex., cloramfenicolul etc.).

Acidul acetilsalicilic, hormonii glucocorticoizi, barbituricele etc., se prezintă în stare solidă sub mai multe forme — cristalină sau amorfă. De aici, şi solubilitate şi absorbţie diferite pentru fiecare din aceste medicamente.

Absorbţia digestivă a medicamentelor prezintă pentru medicul practician o importanţă cu totul deosebită, pentru următoarele motive :

Scanned with OKEN Scanner

1) este calea cea mai comodă de administrare atît pentru bolnav, cît şi pentru personalul medical de îngrijire ;

2) absorbţia digestivă a unor medicamente este bună, chiar foarte bună, comparabilă cu absorbţia medicamentului administrat pe cale parenterală ;

3) este calea obligatorie pentru administrarea medicamentului în situaţiile clinice, în care tratamentul local nu este posibil (de ex., administrarea unui antibiotic pentru tratamentul unei infecţii digestive sau a unui viscer greu de abordat prin alte căi).

Calea orală de administrare a medicamentelor prezintă unele avantaje, dar şi unele *inconveniente :*

— nu poate fi folosită la bolnavii necooperanţi (de ex. comatoşi, alienaţi mintal, şocaţi etc.) ;

— produce uneori reacţii adverse : greţuri, vărsături, intoleranţă digestivă, fenomene de sensibilizare, care obligă la întreruperea tratamentului pe această cale ;

— calea digestivă este inaccesibilă medicamentelor care suferă acţiunea de inactivare sau de distrugere din partea sucurilor digestive (şi în mod deosebit, aciditatea excesivă a sucului gastric) ;

— este nevoie de o atenţie crescută la administrarea orală a medicamentului solid, la copilul foarte mic sau la sugar. Bolnavilor în atare situaţii nu li se vor da tablete, drajeuri, comprimate etc.

Absorbţia bucală se face relativ slab, din cauza faptului că medicamentul stă foarte puţin în cavitatea bucală, şi nici structura histologică a ţesuturilor nu este adecvată absorbţiei. Medicamentul este absorbit în cavitatea bucală, în raport de pH-ul lui şi de constanta de disociere. De ex., la pH-ul bazic (în jur de 8) al mediului din cavitatea bucală, sînt absorbite numai medicamentele cu caracter bazic şi liposolubile. Medicamentele acide nu sînt absorbite.

În cavitatea bucală, medicamentele se absorb cu repeziciune şi total, dacă sînt administrate sublingual sau perlingual, trecînd direct în circulaţia generală, ocolind parenchimul hepatic, fapt care întîrzie metabolismul lor. Din această cauză, este prudent ca pe această cale să se administreze cantităţi foarte mici de medicament. Este şi un aspect favorabil faptul că medicamentele absorbite pe cale sublinguală scapă de acţiunea de distrugere a sucurilor digestive (de ex., nitroglicerina, heparina lipocaică etc.).

Prin mucoasa gastrică se absoarbe foarte puţin, din cauza structurii ei histologice. Totuşi, unele medicamente (barbituricele, salicilaţii) se absorb în cantitate mare, din cauza liposolubilităţii lor şi a faptului că nu sînt disociate. De obicei, pentru practica curentă, această cale este folosită numai pentru efectul local al medicamentelor.

Medicamentele iritante pentru mucoasa gastrică se administrează de obicei pe stomacul plin, în timp ce medicamentele administrate pentru corectarea pH-ului gastric (acid clorhidric) se administrează cu 30 de minute înainte de masă sau chiar la începutul ei. Medicamentele folosite pentru a tampona HCl din sucul gastric în exces (de ex. substanţele alcaline) se administrează obişnuit după mese.

Mucoasa intestinului subţire este calea naturală de absorbţie a medicamentelor, deoarece structura ei anatomohistologică este destinată acestei funcţiuni. Prezenţa vilozităţilor intestinale face să crească deosebit de mult suprafaţa absorbantă, ceea

Scanned with OKEN Scanner

ce explică de ce medicamentele se absorb foarte mult în acest segment. În intestinul subțire, se absorb medicamentele cu caracter bazic, deoarece sînt mai puțin disociate. În schimb, medicamentele acide, care în intestin sînt puternic disociate, nu se absorb aici. Majoritatea medicamentelor administrate pe cale orală se absorb în acest segment al tubului digestiv.

Mucoasa intestinului gros (în special mucoasa rectală) absoarbe în special medicamentele liposolubile, nedisociate, bazice : teofilina, eritromicina, etionamida. Administrarea medicamentelor pe cale rectală prezintă avantajul că evită bariera hepatică, deoarece venele hemoroidale mijlocii și inferioare nu se anostomozează cu sistemul port. În mod obișnuit, dozele administrate pe această cale trebuie să fie cu 40—50% mai mari decît dozele administrate pe cale orală. Medicul practician, cînd recomandă administrarea medicamentelor pe această cale, trebuie să aibă în vedere că mucoasa este foarte sensibilă și foarte ușor se pot produce iritații.

Calea rectală se folosește în următoarele situații :

— medicamentul are un miros și gust dezagreabil ;

— calea orală nu este abordabilă (trismus, stricturi esofagiene, vărsături incoercibile sau la copilul mic) ;

— medicamentul este inactivat de sucurile digestive.

Concluzie. Calea de administrare orală este cea naturală și cea mai curent folosită. Permite să se administreze medicamentele sub diferite forme farmaceutice : solide sau lichide. Administrarea se face mai ușor, dar prezintă inconvenientul că nu poate fi supravegheată în condițiile tratamentului ambulatoriu. De aceea, este necesar ca medicația să fie administrată numai de către un personal calificat. Mai există și alte inconveniente, de care medicul trebuie să țină seamă : unele din medicamente sînt distruse de sucurile și enzimele digestive (de ex., enzime-medicament, peniciline etc.). Absorbția pe această cale este imprevizibilă și generează uneori reacții adverse.

Un alt mare neajuns al administrării medicamentelor pe cale digestivă sînt enteropatiile, determinate de diferite produse. Aceste enteropatii pot genera sindroame de malabsorbție, uneori severe, care trebuie cunoscute :

— sindroame de malabsorbție prin accelerarea tranzitului intestinal (de ex., după cloramfenicol), cu perturbare marcată a digestiei și absorbției ;

— sindroame de malabsorbție prin efect catartic (boala laxativelor), care îmbracă uneori tablouri foarte severe ;

— sindroame prin inhibiție enzimatică (urmare a tratamentului cu clortetraciclină, neomicină etc.), ducînd la perturbări în absorbția grăsimilor etc.

Absorbția pe cale parenterală (subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intraarterială)

Medicamentele injectate difuzează de la locul introducerii, trec în capilare cele cu moleculă foarte mică, iar cele cu moleculă mare trec în căile limfatice. Absorbția pe cale parenterală depinde de abundența circulației (medicamentele administrate intramuscular se absorb mai repede decît cele administrate subcutanat), de liposolubilitatea lor și de constanta de disociere.

Medicamentele administrate pe cale parenterală trebuie, în mod obligatoriu, să îndeplinească anumite condiții :

Scanned with OKEN Scanner

— să fie lichide sau în soluţie ;

— soluţiile injectabile să fie perfect sterile şi pe cît posibil să nu fie iritante pentru ţesuturi (din cauza substanţei active sau a solventului) ;

— medicamentele aflate *în suspensie* vor fi injectate strict intramuscular.

Absorbţia poate fi încetinită prin modificarea moleculei sau prin asocierea altor componente (de ex. procainpenicilina, sau substanţe vasodilatatoare asociate cu vasoconstrictoare).

Absorbţia poate fi accelerată prin căldură, masaj al regiunii unde s-a făcut injectarea sau prin adăugare de hialuronidază.

Calea parenterală prezintă un mare avantaj : cunoaşterea exactă a cantităţii de substanţă activă introdusă. Pe de altă parte, nivelurile serice obţinute sînt mult superioare, comparativ cu administrarea medicamentului pe cale digestivă.

Prezintă două mari inconveniente, înregistrate frecvent în practica medicală : calea parenterală nu este agreată de bolnav şi, în general, medicamentul nu este bine suportat ; reacţiile adverse înregistrate sînt mult mai frecvente decît după administrarea orală.

Iată cîteva particularităţi ale diferitelor căi de administrare :

— *Calea subcutanată* nu permite decît injectarea de soluţii apoase, neutre şi izotone şi în cantităţi reduse. Absorbţia este lentă, din cauza slabei vascularizaţii.

— *Calea intramusculară* permite o absorbţie mai rapidă, din cauza vascularizaţiei mult mai bogate, comparativ cu regiunea subcutanată. Pe această cale, se pot administra şi medicamente sub formă de suspensii sau cele uleioase. Soluţiile apoase trebuie să fie hipotone sau izotone şi în volum care să nu depăşească 10—20 ml. Soluţiile uleioase se absorb pe căile limfatice.

— *Calea intravenoasă.* Pe această cale medicamentul este introdus direct în circulaţie, efectul farmacodinamic şi cel farmacoterapic instalîndu-se foarte rapid. Este folosită îndeosebi pentru administrarea substituenţilor de masă sanguină, ca şi pentru unele medicamente iritante din cauza pH-ului. Această cale poate fi folosită pentru administrare de injecţii unice, de 1—20 ml, sau de perfuzii intravenoase lente, care permit, la nevoie, introducerea de cantităţi mari de lichide (litri) în 24 de ore. Medicamentele introduse pe această cale se administrează cu multă grijă ; se vor evita substanţele care precipită proteinele serice sau cu acţiune hemolizantă. De asemenea, se vor evita soluţiile injectabile foarte hipertone, în scopul de a nu se irita endovena, ca şi medicamentele care sînt toxice cardiace.

Concluzie. Absorbţia medicamentelor are o importanţă covîrşitoare pentru practica medicală, fie în scopul de a vindeca bolnavul, fie în dorinţa de perfecţionare a formelor farmaceutice, destinate fiecărei căi de pătrundere.

Dacă bolnavul cooperează, medicamentul va fi administrat de preferinţă pe cale digestivă, luînd totdeauna în considerare datele farmacoterapice înscrise, de obicei, în prospectul de însoţire al fiecărui produs.

În practica curentă se va urmări, în mod deosebit, repeziciunea cu care se efectuează absorbţia.

Un element deosebit de important : medicamentul nu trebuie lăsat la îndemîna bolnavului, deoarece administrări nejudicioase, pot genera grave reacţii adverse.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul bolnavilor necooperanți, medicamentul va fi administrat cu atenție deosebită și sub control riguros și competent.

Sînt înregistrate nereguli din cauza faptului că nu sînt respectate datele prezentate de casa producătoare, cu privire la calea de administrare sau de dizolvare a produsului respectiv, (de ex. eritromicina precipită dacă este dizolvată în soluție de NaCl).

Posologia pentru 24 de ore și pentru o priză trebuie să fie foarte corectă, pentru a se evita reacțiile adverse toxice, și pentru a se obține efectul terapeutic dorit.

Este de datoria întregului corp medical să popularizeze toate reacțiile adverse înregistrate ; să cunoască în mod precis modalitățile de intervenție rapidă în aceste cazuri și mai ales să le prevină.

Distribuirea medicamentelor în organism

Medicamentele administrate, pe oricare din căile prezentate, se răspîndesc în toate țesuturile, prin intermediul sîngelui (în marea lor majoritate), după capacitatea lor de a traversa membranele biologice.

Difuzarea medicamentului depinde hotărîtor de irigarea sanguină a țesutului respectiv, de liposolubilitatea medicamentului și de ionizarea acestuia. Pentru aceste rațiuni, cele mai mari concentrații de medicament se realizează în viscere sau în glandele endocrine, organe puternic vascularizate. Cele mai mici concentrații se constată acolo unde și vascularizația este mai redusă (țesutul adipos, oase, tendoane, mușchi, piele).

Medicamentele se fixează obișnuit pe țesuturi în mod reversibil ; nu rareori, această fixare este ireversibilă, cu anumite implicații.

În sistemul nervos central, medicamentele ajung prin două modalități : prin circulația capilară și prin lichidul cefalorahidian. În acest organ, difuziunea medicamentelor este mai limitată, din cauza structurii histologice a capilarului cerebral, care este acoperit de astrocite. Din această cauză, la acest nivel, este vorba de o trecere transcelulară. Lichidul cefalorahidian normal este lipsit de proteine, medicamentul găsindu-se aici exclusiv sub formă liberă.

Un fapt are o importanță deosebită : proteinele plasmatice, și în special albuminele, au proprietatea de a fixa moleculele medicamentoase, legare reversibilă, în mod obișnuit. Astfel, dacă fracțiunea liberă a medicamentului scade, o bună parte din *complexul proteină-medicament* se disociază, pentru a aduce la un nivel constant fracțiunea liberă din plasmă. Complexul proteină-medicament joacă rolul de rezervor de medicament. În continuare, numai fracțiunea liberă a medicamentului poate să părăsească plasma sanguină, să străbată membranele biologice și să ajungă la locul unde își va exercita acțiunea.

În anumite situații patologice, în care scad proteinele plasmatice și în special albuminele, se ajunge la situația că există proporții considerabile de medicament în sectorul extravascular. La nivelul rinichiului, medicamentul fixat pe proteine nu depășește membrana glomerulului, și concentrația de medicament din filtrul glomerular va fi aceeași ca și concentrația medicamentului liber din plasmă. Numai secreția tubulară duce la descreșterea concentrației plasmatice a medicamentului liber, deoarece favorizează desfacerea complexului proteină-medicament, punînd în li-

Scanned with OKEN Scanner

bertate o nouă cantitate de medicament liberă, care va fi eliminată pe cale tubulară.

Legarea unor medicamente de proteinele plasmatice sau tisulare (de ex. aminofenazona, penicilinele etc.) le face să devină alergene, fapt care ar reprezenta suportul alergiilor medicamentoase. Un alt fenomen deosebit de important este că, pentru fiecare medicament, există o anumită constantă de fixare pe proteine, pentru o anumită cantitate şi mai ales pentru medicamentele liposolubile, cu caracter acid şi greutate moleculară mică. Dacă medicamentele sînt foarte hidrosolubile, cu caracter bazic şi neionizabile, nu se fixează pe proteinele plasmatice.

Pe baza acestor date, se degajă următoarele consecinţe de ordin practic, pe care personalul medical trebuie să le ia în considerare :

— numai fracţiunea liberă străbate în limfă, ţesuturi, lichid cefalorahidian şi în interiorul celulei, determinînd efectul farmacologic. În acelaşi timp, complexul proteină-medicament rămîne ca o rezervă în compartimentul plasmatic ;

— complexul proteină-medicament scade efectul iniţial al medicamentului şi prelungeşte durata de acţiune ;

— complexele proteină-medicament slabe pot fi uşor eliminate prin filtrare glomerulară, trecînd în cantităţi mari în urină, unde realizează concentraţii foarte înalte ;

— antibioticele, principala armă antiinfecţioasă, sint active numai prin fracţiunea lor liberă ;

— fracţiunea liberă a medicamentului suferă transformarea metabolică în organism, şi în mod deosebit în ficat ;

— fixările durabile, aşa cum s-a arătat, cresc riscurile de alergizare ;

— medicamentele puternic fixate de proteine (de ex., anticoagulantele) pot să fie deplasate de alte medicamente (de ex., fenilbutazona), dacă administrarea se face concomitent, generînd reacţii adverse deosebit de severe.

Avînd în vedere aceste fapte, vom exemplifica numai difuzarea medicamentului în sistemul nervos central, care depinde de o seamă de factori :

— cantitatea de medicament fixată pe proteinele plasmatice (numai fracţiunea liberă difuzează în lichidul cefalorahidian) ;

— gradul de ionizare a medicamentului are o importanţă deosebită, deoarece numai fracţiunea neionizată poate străbate în sistemul nervos central ;

— liposolubilitatea medicamentului are rol important în difuziune, deoarece numai medicamentele liposolubile trec uşor în lichidul cefalorahidian (de ex., cloramfenicolul, narcoticele, barbituricele etc.). Medicul practician trebuie să acorde o atenţie deosebită meningelui inflamat, deoarece în această situaţie anormală pot difuza în sistemul nervos central cantităţi deosebit de mari de medicament, uneori cu efecte nedorite (de ex., penicilina, pătrunsă în cantitate excesiv de mare în sistemul nervos central, produce efecte convulsivante).

Placenta, ajunsă la termen, favorizează trecerea medicamentului de la mamă la făt, aproape în aceleaşi condiţii ca şi pentru sistemul nervos central. Există însă o mică deosebire : medicamentele hidrosolubile, ca şi fracţiunea ionizată a acestora, străbat mai uşor bariera placentară.

Unele medicamente cu caracter bazic (de ex., eritromicina, spirami-

Scanned with OKEN Scanner

cina) pătrund în lapte, în concentraţii crescute.

În ţesutul adipos şi sistemul reticuloendotelial sînt depozitate mai ales medicamentele liposolubile, coloidale şi metalele grele.

Metabolizarea medicamentelor în organism

Medicamentele pătrunse în organism, în marea lor majoritate suferă transformări induse de numeroase sisteme enzimatice. Fac excepţie un număr relativ mic de medicamente, care sînt eliminate ca atare (mai ales cele hidrosolubile sau neliposolubile, sau cele cu caracter foarte acid sau foarte alcalin). În linii generale, prin metabolizare se modifică proprietăţile fizico-chimice ale substanţei, acţiunea ei farmacodinamică şi farmacoterapică. Din această cauză, medicamentele puţin metabolizabile au acţiuni asemănătoare la animalul de experienţă şi la om, în timp ce medicamentele foarte metabolizabile prezintă mari deosebiri între om şi animal, privind atît procesele farmacocinetice, cît şi cele farmacodinamice.

Metabolizarea medicamentelor poate avea loc în plasmă, în intestin, ţesut nervos, corticala suprarenalei, rinichi. Organul cu funcţie deosebită în metabolismul medicamentelor este *ficatul*, „staţie metabolică", care interesează în mod deosebit practica medicală. Orice medicament pătruns în organism ajunge la ficat, organ care conţine numeroase enzime capabile să metabolizeze substanţele exogene. În acest organ, se ajunge la stabilirea unui echilibru între medicamentul solubilizat în plasmă şi medicamentul fixat de enzimele hepatice, care îl metabolizează.

Ficatul are două mari funcţii în metabolismul general al medicamentului : funcţia de biotransformare, care deseori poate fi tulburată (de ex., în insuficienţa hepatocelulară), şi funcţia de excreţie biliară, tulburată în bolile de ficat, care se însoţesc de „colestază". Deci ficatul transformă unele medicamente în metaboliţi, şi poate să excrete în bilă fie medicamentul ca atare, fie metaboliţii. Un fapt important este că biotransformarea şi excreţia medicamentului sînt variabile. De ex., medicamentele hidrosolubile şi puţin legate de albumine sînt eliminate prin rinichi, fără a fi transformate. Medicamentele liposolubile, legate de proteine, nu pot părăsi organismul, dacă nu sînt transformate în metaboliţi mai hidrosolubili (viteza de eliminare a acestor medicamente reflectă rapiditatea cu care ele sînt transformate).

Pentru unele medicamente, activitatea şi probabil şi toxicitatea se datoresc metaboliţilor proveniţi din biotransformări. De ex., pentru ca să aibă activitate terapeutică, prednisonul trebuie să fie transformat în prednisolon, biotransformare aproape totală la individul sănătos. În caz de insuficienţă hepatocelulară, biotransformarea hormonului devine mult mai lentă.

În insuficienţa hepatică, nu sînt necesare doze mari de prednison, deoarece transformarea în prednisolon este lentă şi nu este sigură ; pe de altă parte, prednisolonul este metabolizat de ficat în metaboliţi inactivi, transformare care este încetinită în insuficienţă hepatocelulară.

Pentru unele medicamente (de ex., izoniazida), activitatea terapeutică este realizată de substanţa-mamă, în timp ce metabolitul acesteia este un toxic hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile metabolice ale medicamentelor sînt de 4 tipuri : oxidare, reducere, hidroliză şi conjugare.

Orice medicament se poate afla în următoarele posibilităţi metabolice : eliminat nemodificat şi neconjugat ; eliminat în forma lui activă, dar conjugat ; eliminat sub formă de metaboliţi liberi sau conjugaţi.

Metaboliţii medicamentelor pot prezenta următoarele proprietăţi :

— sînt mai hidrosolubili (deci mai puţin lipsolubili) şi mai puţin fixaţi pe proteinele plasmatice, de unde şi eliminarea lor este mai uşoară pe cale renală sau biliară ;

— au o activitate farmacologică mai slabă şi sînt mai puţin toxici (de ex., fenobarbitalul, sulfamidele etc.).

Există numeroase excepţii de la aceste reguli generale :

— sînt metaboliţi care devin activi, în loc să-şi scadă activitatea farmacologică (de ex., etionamida se transformă în mai mulţi metaboliţi activi ; rifampicina se transformă în dezacetilrifampicină, metabolit cu puternică acţiune antimicrobiană ; fenilbutazona se transformă în oxifenilbutazonă) ;

— unii metaboliţi devin substanţe toxice (de ex., sulfamida acetilată este mult mai toxică decît produsul nemetabolizat etc.).

Biotransformarea medicamentelor trebuie cunoscută, deoarece are o importanţă fundamentală în actul terapeutic şi anume :

— creează posibilitatea de a putea fi cunoscute mecanismele de acţiune, pe baza cărora sînt fundamentate indicaţiile ;

— orientează asupra folosirii cît mai bune a căilor de administrare, pentru a obţine efectul dorit ;

— în raport cu metabolizarea medicamentului, se pot fixa ritmurile de administrare ale acestuia ;

— explică apariţia unor reacţii adverse, acumulări etc. ;

— cunoscînd locul de metabolizare a medicamentelor, în anumite viscere, se va putea preîntîmpina apariţia reacţiilor adverse, generate de insuficienţele severe în biotransformarea medicamentelor. În astfel de situaţii morbide, tratamentul va putea fi efectuat numai printr-o colaborare perfectă între medicul clinician şi laboratorul clinic, ca de ex., în terapia cu aminoglicozide (gentamicină, kanamicină) sau cu oligozaharide (streptomicină).

Eliminarea medicamentelor

Eliminarea medicamentelor din organism este unul din aspectele cele mai importante ale farmacocineticei. Calea de eliminare a unui medicament depinde de proprietăţile fizice ale acestuia.

Cele mai multe medicamente sînt acide sau baze slabe şi se găsesc în organism neionizate sau ionizate. Compuşii hidrosolubili se elimină în principal pe cale renală ; cei insolubili, care au fost administraţi pe cale orală, se elimină prin tubul digestiv ; gazele şi substanţele volatile se elimină prin plămîn.

Calea renală este cea mai importantă cale naturală pentru eliminarea medicamentelor. Membrana celulară tubulară este permeabilă numai pentru forma liposolubilă, care nu este ionizată.

Eliminarea substanţelor medicamentoase este influenţată de *pH-ul urinar*, după cum urmează :

— urina alcalină favorizează ionizarea medicamentelor acide, reduce absorbţia tubulară şi creşte în acest fel eliminarea urinară ;

Scanned with OKEN Scanner

— urina acidă scade excreţia renală a medicamentelor acide şi creşte excreţia renală a medicamentelor bazice.

Aceste fapte au mari implicaţii terapeutice : în anumite intoxicaţii (salicilaţi, barbiturice, medicamente acide), se va alcaliniza de urgenţă organismul ; în intoxicaţiile cu medicamente bazice, se va efectua acidifierea organismului.

Eliminarea renală, pentru majoritatea medicamentelor, se face prin : filtrare glomerulară, filtrare glomerulară şi secreţie tubulară, filtrare şi reabsorbţie tubulară, filtrare-secreţie şi reabsorbţie tubulară.

Pentru patologia infecţioasă, este foarte important să se cunoască pentru antibiotice, dacă medicamentul este eliminat ca atare sau sub formă de metaboliţi, şi dacă aceşti metaboliţi sînt inactivi sau sînt activi faţă de bacterii.

Excreţia biliară. Pe această cale, se pot elimina medicamente fie în stare liberă, fie legate de proteinele plasmatice. Sînt concentrate în bilă, concentraţii uneori mult superioare celor plasmatice (de ex., rifampicina, ampicilina şi derivaţi, teraciclinele etc.).

Sînt medicamente a căror cale principală de eliminare este cea biliară (de ex., macrolidele, glucozizii tonicardiaci care au o eliminare rapidă).

Alte medicamente suferă o reabsorbţie (ciclul enterohepatic), ca de ex. : sulfamidele, ampicilina şi derivaţi, rifampicina etc.

Colestaza poate să scadă absorbţia, transformarea biologică şi eliminarea biliară a medicamentelor. De ex., reducerea cantităţii de săruri biliare din intestin perturbă absorbţia grăsimilor, reducînd absorbţia unor medicamente liposolubile sau a vitaminelor din grupul D şi K (liposolubile). Pe de altă parte, excreţia prin bilă a unor medicamente, în caz de colestază, este sigur diminuată ; de asemenea, concentraţiile în bila veziculară pot să fie scăzute, în caz de obstrucţie a canalului cistic (de ex., ampicilina, clindamicina, cefalosporinele, gentamicina, penicilina etc.).

Alte căi de eliminare a medicamentelor (în comparaţie cu rinichiul, sînt secundare) : *plămîn, intestin, tegumente, glande mamare.*

*

Este foarte util pentru medicul practician cunoaşterea noţiunilor de farmacocinetică prezentate, pentru efectuarea actului terapeutic, care trebuie să fie alcătuit deosebit de judicios şi efectuat cu promptitudine.

Din datele, succinte pînă în acest moment, reies două *concluzii* deosebite :

— Terapia, în general, şi terapia bolilor infecţioase este deosebit de complexă. Nu se pot formula scheme terapeutice, axate numai pe terapia antiinfecţioasă.

— Terapia modernă medicamentoasă necesită o colaborare multidisciplinară. Astăzi, nu se mai concepe activitate medicală, de mari proporţii, fără competenţa şi asocierea a numeroşi specialişti.

Farmacodinamia medicamentelor (noţiuni generale)

Modalităţi de acţiune a medicamentelor

Efectul farmacodinamic şi farmacoterapic al unui medicament este reprezentat de modificarea funcţiilor organismului, ca urmare a adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trării acestuia. Medicamentul nu creează vreo funcţie nouă, ci deprimă sau amplifică funcţiile fiziologice ale organismului.

Acţiunea farmacologică a medicamentului se datorează structurii chimice a acestuia şi contactului, după ce s-a atins o concentraţie eficientă, cu elementele reactive ale organismului. Astfel, se obţine uneori o stimulare, fie că accelerează funcţiile unui organ, fie că încetineşte sau aboleşte funcţiile antagoniste (de ex., se obţine tahicardie după injectarea unui simpaticomimetic, ca adrenalina, sau după injectarea unei substanţe parasimpaticolitice, ca atropina).

— Fiecare medicament are un *efect principal*, efect de altfel urmărit în terapie (de ex., acţiunea analgetică a morfinei, efectul antispastic al atropinei etc.). Pe baza acestui efect, se face uneori şi clasificarea medicamentului respectiv.

— *Efectul secundar* este de intensitate mai slabă, uneori cu variate intensităţi, în comparaţie cu efectul principal. Efectele secundare pot fi utile, sau nedorite (de ex., uscarea mucoaselor după administrarea de atropină).

— *Efectul local* se manifestă numai asupra zonei de aplicare a medicamentului. În general, medicamentul nu se absoarbe sau se absoarbe în cantităţi foarte mici (de ex., tratamentele locale din dermatologie, medicaţia tubului digestiv etc.).

— *Efectul general* este rezultatul absorbţiei, pe căile care au fost expuse, şi acţiunii medicamentului în anumite teritorii.

— *Efectul electiv* se explică prin acţiunea medicamentului asupra unui organ, ţesut sau sistem (de ex., efectul digitalicelor se evidenţiază hemodinamic numai asupra cordului insuficient).

Din punct de vedere al terapiei curente, se admite că orice medicament, folosit în doze obişnuite, are efecte reversibile.

Din punct de vedere al terapiei medicamentoase, medicamentele se clasifică în :

— medicamente cu *acţiune etiotropă* (de ex., antibioticele, unele chimioterapice, antihelminticele etc.);

— medicamente cu *acţiune patogenică*, care intervin în reglarea unor funcţii perturbate, care au produs boala (de ex., folosirea digitalei pentru tratamentul insuficienţei cardiace) ;

— medicamentele *simptomatice* sînt folosite pentru a înlătura unele tulburări chinuitoare, pentru bolnav : dureri insuportabile şi persistente, febră excesivă (de ex., medicamentele antitermice etc.).

În mod obişnuit, în practica medicală aproape în mod curent se asociază terapia etiotropă cu cea patogenică şi simptomatică.

Factori care influenţează acţiunea medicamentului

Acţiunea medicamentului depinde de două elemente : medicament şi organism.

Factori care depind de medicament

Activitatea medicamentului este strîns legată de *structura chimică* a acestuia, de care depind în final proprietăţile fizico-chimice şi activitatea lui biologică. De structura chimică depinde farmacocinetica medicamentului : absorbţia, transportul, metabolismul şi eliminarea lui din organism. Uneori, modificări foarte mici în structura chimică a medica-

Scanned with OKEN Scanner

mentului produc efecte farmacoterapice deosebite. De ex., adrenalina este un vasopresor de un anumit tip, iar noradrenalina (adrenalină cu un radical metil în minus) realizează un alt tip de efect vasopresor, mult diferit de al adrenalinei.

Pentru folosirea *terapeutică* a medicamentului, sînt necesare unele noţiuni :

Doza este reprezentată de cantitatea de medicament, care produce un anumit efect. În raport cu o serie de factori (calea de administrare, activitatea substanţei, resorbţie), doza poate fi exprimată în : grame, centigrame, miligrame, micrograme.

Produsele de origine biologică sînt dozate în unităţi biologice, unitatea biologică fiind cantitatea definită dintr-o substanţă printr-un efect biologic obţinut pe animal.

În mod practic, stabilirea dozei se face raportînd la greutatea medie a unui adult de 70 kg. La copil, doza se stabileşte fie pe kilocorp, fie pe m^2 de suprafaţă corporală.

Pentru substanţele deosebit de active, doza este stabilită şi pentru adult pe kilocorp.

Substanţele medicamentoase se clasifică după *efectul* lor în :

1) slab active (de obicei, efectul terapeutic urmărit se produce după cantităţi care variază între 0,1—0,2 g/kilocorp) ;

2) active, în care dozele sînt de 2—5 mg/kilocorp ;

3) puternic active, în care activitatea farmacoterapică se obţine cu doze sub 0,2 mg/kilocorp.

În practica curentă, se vorbeşte de : doză unică, doză pentru 24 de ore *(pro die)* şi doză pentru o cură de tratament.

Doza unică este cantitatea de medicament, care produce un efect sigur, după o singură administrare (de ex., purgativele sau medicamentele antihelmintice).

Doza terapeutică (care realizează efectul terapeutic favorabil) se situează între doza minimă (doza cea mai mică, după care apare efectul scontat) şi doza maximă, deasupra căreia se produc, în mod sigur, efectele toxice. Pentru securitatea terapiei, doza maximă a unui medicament este reglementată prin Farmacopeea de Stat, doză care nu poate fi depăşită decît în condiţii speciale şi pe răspunderea medicului curant.

Doza maximă pentru 24 de ore este de asemenea indicată de farmacopee. Ea este administrată fracţionat, de obicei la intervale de timp. Fracţiunile din doza zilnică poartă denumirea de *prize* (de ex., antibiotice, antireumatismale, antialgice etc.).

Doza de atac este o cantitate mare de medicament, folosită pentru a obţine niveluri sanguine înalte de la începutul tratamentului (de ex., tratament cu antibiotice, cu sulfamide). Se va avea totuşi grijă, ca prin aceste doze mari de medicamente antiinfecţioase să nu se producă fenomene Herxheimer, care sînt de o gravitate deosebită. După astfel de doze, se obişnuieşte administrarea de *doze de întreţinere*, dictate de metabolismul şi eliminarea din organism a medicamentului (de ex., medicaţia digitalică, sulfamide etc.).

După intensitatea acţiunii medicamentului, se vorbeşte despre : *doză efectivă* (cantitatea de medicament care produce efectul farmacologic) ; *doză toxică* (cantitatea de medicament care determină efecte toxice) ; *doză letală* (cantitatea de medicament care produce moartea). Bineînţeles, doza toxică şi cea letală nu sînt folosite în terapia umană, ci numai în cercetările farmacologice experimentale.

Scanned with OKEN Scanner

Intensitatea acțiunii unui medicament și rapiditatea efectului cresc în raport cu *calea de administrare*, în următoarea ordine : orală, subcutanată, intramusculară și intravenoasă.

Așa cum s-a mai arătat, activitatea unui medicament depinde și de *timpul* cînd este administrat, de ex. : hipnoticele se administrează seara cu 30 de minute înainte de culcare ; penicilina V se administrează cu minimum 30 de minute înainte de masă sau la 3 ore după masă ; hormonii corticoizi se administrează de obicei dimineața, cînd este ingerată întreaga doză zilnică etc.

Factori care depind de organism

După administrări de doze egale de medicament și pe căi de administrare similare, răspunsurile nu sînt totdeauna identice, din cauza reactivității diferite a organismului (particularități și susceptibilități individuale față de medicamentul dat : tipul de sistem nervos, de metabolism, vîrstă, sex etc.).

Vîrsta are o importanță cu totul deosebită pentru acțiunea medicamentelor, deoarece *copilul* are o capacitate de detoxifiere a medicamentelor mult mai redusă în comparație cu adultul. Sistemele enzimatice care asigură metabolismele apar mai tîrziu. Așa se explică de ce administrarea la copil de medicamente, care se metabolizează pe aceste căi, are efecte mai intense, expunînd organismul uman la reacții adverse. Copilul este mai sensibil la acțiunea deprimantelor sistemului nervos central ; de asemenea, cloramfenicolul este un veritabil toxic pentru măduva hematoformatoare sau pentru sistemul nervos central.

Uneori, medicamentele care au o acțiune anumită la adult, la copil pot realiza un efect invers (de ex., analepticele bulbare supradozate produc la copil deprimarea centrului respirator).

Omul vîrstnic are o seamă de particularități, în ceea ce privește acțiunea medicamentelor, din cauza scăderii metabolismului general, a reactivității sau din cauza prezenței de modificări histologice definitive (ateroscleroza). Din această cauză, administrarea medicației vasoactive (coronarodilatatoare, hipotensoare) se face cu prudență. Ca și la copil, medicamentele deprimante ale sistemului nervos central au un efect mai puternic. În mod obișnuit, doza utilă pentru bolnavul vîrstnic este aproximativ 1/2—3/4 din doza adultului tînăr.

Sexul influențează în mod evident acțiunea medicamentelor. Din observațiile clinice, reiese că femeia răspunde mai energic la acțiunea substanțelor deprimante sau excitante ale sistemului nervos central. De ex., administrarea de efedrină la bărbat excită sistemul nervos, în mod obișnuit, în timp ce femeia răspunde printr-o intensă excitație a sistemului nervos central.

În *stările patologice*, organismul uman este mai sensibil la acțiunea medicamentelor. Răspunsul acestor organisme poate să fie prompt, concomitent cu apariția unor fenomene toxice, din cauza perturbării sistemelor enzimatice, care conduc la detoxifierea medicamentelor. În bolile care afectează ficatul, transformările medicamentelor (așa cum s-a arătat) se fac mai greu (de ex., hormonii glucocorticoizi sînt slab metabolizați ; substanțele cumarinice pot produce

Scanned with OKEN Scanner

grave accidente la bolnavii cu insuficienţă hepatocelulară) ; în caz de afectări ale rinichiului, eliminarea medicamentelor se face mai greu.

Nu trebuie subestimat nici *tranzitul intestinal,* accelerat în mod patologic, deoarece în asemenea situaţii absorbţia digestivă a medicamentelor este redusă.

Pot fi prezentate încă multe exemple : glucozizii tonicardiaci acţionează numai asupra cordului insuficient, antitermicele acţionează numai asupra febrililor, hipotensoarele sînt eficiente numai în boala hipertonă.

Toleranţa şi intoleranţa faţă de medicamente

Prin *toleranţă* faţă de medicament, se înţelege în mod obişnuit răspunsul scăzut sau chiar absent la acţiunea medicamentului administrat. Noţiunea de răspuns normal la acţiunea unui medicament este numai un fapt statistic. Este foarte probabil că toleranţa s-ar datora activării metabolismelor medicamentului (de ex., barbiturice) sau scăderii absorbţiei medicamentului.

Există o *toleranţă înnăscută,* studiată mai ales pe animal (de ex., iepurele este rezistent la cantităţi enorme de atropină, pentru că posedă unele enzime, care hidrolizează rapid alcaloidul).

Toleranţa cîştigată constă în scăderea efectului unui medicament, ca urmare a administrărilor repetate. Din fericire, acest fenomen este reversibil, deoarece întreruperea administrării medicamentului duce la ştergerea toleranţei. Pentru terapia clinică, toleranţa cîştigată are o mare importanţă practică, deoarece pentru obţinerea efectului dorit, sînt necesare doze progresiv crescînde, care în majoritatea cazurilor generează reacţii adverse.

Medicul practician va trebui să fie atent în mod deosebit la toleranţa cîştigată, cu medicamente a căror acţiune preponderentă este asupra sistemului nervos central. Poate să apară aşa-numită *dependenţă fizică,* care — la întreruperea bruscă a tratamentului — poate produce reacţii diverse grave, uneori letale. Din nefericire, nu se cunosc cauzele acestui tip de toleranţă.

Intoleranţa faţă de medicamente constă în răspunsuri anormale (de obicei mai puternice) faţă de un anumit medicament. Există o intoleranţă, numită *idiosincrazie,* care constă în răspunsuri diferite calitativ la medicament.

Există şi o *intoleranţă cîştigată* sau *sensibilizare,* caracterizată prin răspunsuri puternice la doze foarte mici de substanţă activă. Din punct de vedere clinic, sensibilizările la medicamente reproduc tablouri clinice foarte diverse : de la erupţiile tegumentare pînă la şocul anafilactic grav, cel mai adesea fatal (de ex., sensibilizări la penicilină, aminofenazonă, acid acetilsalicilic, sulfamide etc.).

Asocieri medicamentoase. În practica medicală curentă, în mod constant, sînt administrate două sau mai multe medicamente. Medicamentele, care intră în asociere, pot creşte efectul sau pot să interfereze locul acţiunii, prin fixarea competitivă pe receptori.

Asocierile medicamentoase pot să dea naştere la următoarele situaţii :

1) *Sinergismul* este definit prin aceea că medicamentele asociate acţionează în acelaşi sens (de ex., asociere de morfină cu petidină, pentru potenţarea efectului analgezic). Sinergismul este deosebit de important pentru practica terapeutică, deoarece

Scanned with OKEN Scanner

se poate obține efectul terapeutic scontat, cu doze reduse din medicamentele care intră în asociere, scăzînd în acest fel posibilitatea reacțiilor adverse (de ex., asocierea de sedative ale sistemului nervos central cu antiseptice sau antisecretoriile acționează favorabil asupra ulcerului gastric și duodenal, cu toate că mecanismele lor de acțiune sînt diferite).

2) *Antagonismul* este situația în care medicamentele asociate acționează în sens opus, ducînd la scăderea, anularea sau inversarea efectului medicamentului. Mecanismul acestui fenomen este foarte variat: fie că apar reacții chimice, care duc la antagonizarea agonistului; fie că medicamentele acționează pe aceiași receptori (de ex., histamina și antihistaminicele, care acționează pe receptorii histaminergici); sau că medicamentele produc efecte contrarii, acționînd pe receptori diferiți, ale căror efecte se opun (de ex., simpaticomimetice și parasimpaticomimetice).

Antagonismul are o importanță terapeutică deosebită, în cazul intoxicațiilor, această formă de antagonism fiind denumită antidotism.

Reacții adverse ale medicamentelor

În mod teoretic, orice medicament folosit, indiferent de scopul urmărit, poate să dea naștere la efecte nedorite, care pot constitui adevărate pericole și care sînt denumite *reacții adverse*. Medicina modernă folosește din plin medicamente produse sintetic, care nu au trecut proba experienței clinice și proba timpului. Astăzi, din cauza frecvenței crescute a reacțiilor adverse, se poate vorbi de o patologie nouă iatrogenă. Marea majoritate a reacțiilor adverse sînt *alergice* (în terapia antiinfecțioasă), uneori luînd o alură deosebit de dramatică sau chiar fatală. Este cunoscut șocul după penicilină, caracterizat printr-o brutalitate extremă, urmat frecvent de moarte. Cele mai frecvente reacții alergice se produc după administrarea medicamentelor pe tegumente (de ex., antibiotice, sulfamide). De o gravitate deosebită sînt accidentele alergice cu răsunet pe măduva hematoformatoare, care duc la granulopenie și agranulocitoză (de ex., după aminofenazonă).

Față de aceste accidente deosebit de grave, cea mai importantă armă pentru a le evita este *profilaxia* lor. Înainte de a se institui un tratament, în orice situație (ambulator sau într-o unitate spitalicească), trebuie ca medicul să facă o anamneză corectă, minuțioasă asupra oricăror medicații, care s-au administrat bolnavului în trecutul apropiat sau îndepărtat. Să insiste în mod sistematic asupra eventualelor reacții și, dacă acestea există, să interzică cu desăvîrșire administrarea medicamentului incriminat. La cel mai mic indiciu că bolnavul ar prezenta o sensibilizare oricît de redusă, se recomandă sistarea oricărui tratament potențial sensibilizant.

Este bine să se interzică automedicația, deoarece în majoritatea cazurilor este neștiințifică. Personalul medical de toate gradele trebuie să cunoască accidentele toxice sau alergice (clinica lor), și să fie în măsură să intervină prompt și eficient cu antidoturi.

Din datele de farmacocinetică și farmacoterapie, prezentate în prima parte, reies o seamă de *reguli*, care vor trebui respectate întocmai de cei care instituie sau aplică un tratament.

Scanned with OKEN Scanner

1. Instituirea tratamentului medicamentos nu va fi făcută decît după examinarea atentă a bolnavului (clinic şi prin examene de laborator), urmărind stabilirea diagnosticului de boală. În această situaţie, se recomandă — dacă este posibil — ca terapia să fie cauzală, ducînd la vindecarea bolii. În alte situaţii, cînd clinica o impune, pe primul plan se poate situa o terapie patogenică, capabilă să redreseze bolnavul şi numai în cazuri deosebite (de ex., neoplasme) se va recurge la un tratament simptomatic. Aşa cum s-a arătat, practica curentă a terapiei foloseşte toate tipurile de tratament (cauzal, patogenic, simptomatic), cu condiţia ca medicamentele folosite să fie sinergice, şi în nici un caz să nu se asocieze medicamente antagoniste.

2. Tratamentul instituit trebuie să ţină seama de sexul, vîrsta şi reactivitatea bolnavului.

3. Trebuie să se efectueze o anamneză amănunţită şi corectă asupra terapiilor efectuate anterior, urmărind în mod special acele medicamente care au creat sensibilizări, care (dacă sînt ignorate) expun bolnavul la grave accidente anafilactice, uneori fatale (de ex. penicilinele).

4. Trebuie să se interpreteze corect starea clinică a bolnavului, şi în mod cu totul deosebit a bolnavului cu suferinţe hepatice sau renale (insuficienţă hepatică şi renală), deoarece o medicaţie aleasă inadecvat sau administrată incorect generează accidente grave, uneori fatale.

Se vor lua în considerare tulburările de tranzit intestinal (în special tranzitul accelerat). În astfel de situaţii, este bine ca tratamentul pe cale orală să fie suspendat, deoarece absorbţia intestinală este nesigură, fapt de o deosebită importanţă în tratamentul cu antibiotice, unde nivelurile plasmatice înalte sînt cauza sigură a succesului.

5. Nu se recomandă folosirea medicamentelor de sinteză, care nu au fost suficient de mult experimentate în practica clinică şi care nu au trecut cu succes proba timpului.

6. Se va interoga cu atenţie şi se va efectua un control genital obligatoriu, la orice femeie între 16 şi 40 de ani, pentru a se demonstra că bolnava nu este gravidă (şi mai ales în primul trimestru de sarcină). Numai dacă nu există graviditate, se poate institui un tratament cu medicamente, care au un potenţial teratogen (de ex., unele antibiotice).

7. Medicamentul face parte integrantă din actul terapeutic, motiv pentru care nu va putea fi administrat decît de personal calificat. Este cea mai mare greşeală ca medicamentul să fie lăsat la îndemîna marelui public, care în mod sigur îl foloseşte incorect, cauză de reacţii adverse foarte severe, uneori mortale.

8. Toată societatea este obligată să participe sau să-şi însuşească normele de educaţie sanitară, pentru a se evita atît alergizările determinate de administrări nejudicioase de medicamente cu potenţial alergogen, cît şi apariţia unor rezistenţe microbiene sau a unor accidente severe prin supradozare, prin folosirea incompetentă a antibioticelor.

Farmacologie clinică specială

În cele ce vor urma, ne propunem o prezentare foarte sumară a noţiunilor fundamentale de farmacologie clinică, numai în măsura în care aceste date ajută atît gîndirea medicului practician, de orice specialitate, cît şi a medicului infecţionist.

Scanned with OKEN Scanner

Medicaţia sistemului nervos central

Medicaţia sistemului nervos central (SNC) este foarte complexă, folosind substanţe excitante şi substanţe deprimante. Substanţele deprimante, care fac parte din diferite clase chimice, pot să acţioneze numai asupra anumitor zone din SNC sau asupra acestuia în ansamblu. Dată fiind multitudinea substanţelor medicamentoase deprimante ale SNC, este nevoie de o clasificare a lor, după un criteriu cît se poate de precis : acţiunea principală a substanţei şi efectele obţinute după administrare de doze mijlocii. Efectele biologice, care se produc după dozele mari de medicament, sînt considerate reacţii adverse, uneori deosebit de grave.

Substanţe deprimante ale sistemului nervos central

Acestea formează un grup eterogen de medicamente, care au un loc binemeritat în practica medicală obişnuită, neexistînd domeniu medical (medicină internă, chirurgie, anestezie-reanimare, pediatrie, obstetrică-ginecologie şi boli infecţioase), în care aceste substanţe să nu-şi găsească o largă folosire.

Narcotice sau anestezice generale

Sînt medicamente deprimante, nespecifice ale SNC, care inhibă — în mod reversibil — scoarţa, formaţiile subcorticale şi măduva spinării, realizînd : analgezie, pierderea conştienţei, a sensibilităţii şi a reflectivităţii, precum şi relaxarea musculaturii striate. După dozele obişnuite de narcotic, centrii bulbari (respiratori şi vasomotori) rezistă, îndeplinindu-şi funcţiile fiziologice.

Narcoticele, în marea lor majoritate, sînt folosite în marea chirurgie, constituind în mod practic arsenalul major al acestei mari discipline, de aceea, acest capitol nici nu va fi abordat.

În patologia infecţioasă, pentru efectuarea de mici intervenţii chirurgicale (deschideri de abcese, flegmoane), mai este folosită încă *clorura de etil (Kelen).* Este un lichid volatil, incolor, cu punctul de fierbere la 12°. Este prezentat în flacoane ermetic închise prevăzute cu un tub capilar acoperit de un căpăcel. În acest fel, se păstrează în formă lichidă la temperatura camerei. În momentul folosirii, flaconul este întors în jos, substanţa iese în jet puternic, din cauza vaporilor sub presiune, care s-au format în interior prin căldura mîinii. Nu se aplică jetul timp prea îndelungat asupra unei zone de ţesut, deoarece prin îngheţare duce la necroză locală. Nu poate fi folosit pentru narcoză generală, din cauza unor efecte toxice foarte severe.

Hipnotice

Somnul normal este un element indispensabil vieţii omului. Această binefacere a naturii poate fi tulburată, ducînd la ceea ce se denumeşte insomnie. În mecanismul de producere a acesteia, pot fi incriminate două elemente : tulburări ale mecanismului somnului normal sau, cel mai frecvent, afecţiuni organice, indiferent de domeniul medicinei. Cauzele cele mai frecvente pe care le recunoaşte declanşarea insomniei sînt : durerea, de orice natură, şi în

Scanned with OKEN Scanner

special durerile de nervi periferici, care apar mai ales noaptea ; durerile din bolile gastrointestinale (infecţioase sau neinfecţioase) ; dureri musculare de orice natură (de ex., infecţioase, nevritice, psihoze, privare de medicamente, delirium tremens sau eforturi excesive).

Hipnoticele sînt medicamente care induc şi menţin somnul, pe cît posibil asemănător somnului fiziologic. Unele hipnotice sînt folosite pentru inducerea somnului, cu o durată mijlocie de acţiune (2—6 ore), şi sînt folosite numai în cazul în care nu se instalează somnul ; alte medicamente cresc durata şi profunzimea somnului, avînd o acţiune de peste 8 ore.

Toate hipnoticele au structuri chimice foarte diferite, dar în final toate produc somnul, caracterizat prin : pierderea conştienţei, scăderea funcţiilor organismului pînă aproape de pragul bazal, dar cu posibilitatea revenirii la starea de veghe prin stimuli exteriori de intensităţi variate. Somnul medicamentos, întocmai celui fiziologic, concură la refacerea organismului, şi în mod cu totul deosebit la refacerea SNC.

Dozele mici de hipnotice sînt sedative bune ale SNC ; dozele mai mari produc somnul medicamentos şi dozele mari produc somnul narcotic.

Majoritatea hipnoticelor cu acţiune de lungă durată posedă proprietăţi anticonvulsivante (folosite în tratamentul tetanosului, epilepsiei etc.).

Hipnoticele, folosite ca automedicaţie, expun la accidente severe (somnolenţă, tulburări psihice, tulburări gastrointestinale, constipaţie, anorexie, denutriţie, comă etc.). Un neajuns şi mai mare este apariţia *dependenţei* şi a *obişnuinţei* faţă de medicament. Rolul medicului este în acest caz deosebit : în primul rînd, trebuie să prevină acest mare neajuns, şi, în al doilea rînd, să-l depisteze clinic şi să intervină de urgenţă. În majoritatea covîrşitoare, toate hipnoticele au aceeaşi valoare terapeutică. Numărul mare de produse existente în practica clinică este justificat de faptul că nu există încă hipnoticul ideal.

Nu vom trece în revistă decît hipnoticele cel mai frecvent folosite în practica medicală.

Hidratul de cloral, folosit în terapeutică din 1869, face parte din grupa aldehidelor. Pentru faptul că este un bun hipnotic şi bun anticonvulsivant este menţinut şi astăzi în terapie. Introdus în organism este redus în tricloretanol, metabolit care este adevărata substanţă hipnotică. Este iritant al tegumentelor şi mucoasei digestive, dar se resoarbe bine din tubul digestiv. Dozele mici au efect sedativ ; doza de 1—2 grame, administrată prin clismă, determină după 10—15 minute o sedare bună şi un somn care durează 6—8 ore, din care bolnavul poate fi trezit foarte uşor. Deprimă hiperreflectivitatea, însuşire pentru care este folosit şi astăzi pentru combaterea convulsiilor din tetanos sau din alte boli convulsivante (intoxicaţia cu stricnină, eclampsie etc.).

Hidratul de cloral trebuie administrat cu grijă, deoarece doza terapeutică este foarte apropiată de doza toxică (produce o deprimare puternică respiratorie şi circulatorie). Este contraindicat în următoarele cazuri : insuficienţă hepatică şi renală, miocardită, gastrită, boală ulceroasă.

Bromisovalul (Bromoval) este un medicament din familia ureidelor aciclice, folosit mai ales ca sedativ slab. Este prezentat sub formă de comprimate a 0,300 g, care se administrează de obicei seara (2 comprimate la adult), cu aproximativ 30 de

Scanned with OKEN Scanner

minute înainte de culcare. La copilul peste 15 ani, se poate administra 1/2 din comprimat de 2—3 ori pe zi. Somnul se instalează după aproximativ 30—40 de minute şi durează 2—3 ore. Nu este toxic.

Substanţele barbiturice reprezintă clasa cea mai importantă de substanţe hipnotice, folosite larg în practica medicală. Sînt absorbite uşor pe cale digestivă (oral şi rectal), ca şi parenteral. Pătrunse în sînge, sînt legate în proporţii diferite de proteinele serice ; prin eliberare din această legătură, difuzează în lichidele şi ţesuturile organismului, realizînd concentraţii mari în ficat şi rinichi şi în SNC. Acţiunea lor hipnotică este în funcţie de metabolizarea enzimatică în ficat şi de viteza de eliminare.

Barbituricele deprimă SNC direct proporţional cu doza administrată şi calea de pătrundere a medicamentului în organism.

După durata lor de acţiune, hipnoticele din clasa barbituricelor pot fi clasificate astfel :

1) barbiturice cu *acţiune de lungă durată,* de 8—10 ore, ca de ex. *fenobarbitalul ;*

2) barbiturice cu *acţiune de durată medie,* de 6—8 ore, ca de ex., *amobarbitalul (Dormital) ;*

3) barbiturice cu *acţiune de durată scurtă,* de 3 ore, ca de ex. *tiopentalul* (Pentothal), folosit pentru anestezia intravenoasă.

Unele dintre barbiturice au o acţiune bună anticonvulsivantă şi sînt folosite în : epilepsie, tetanos, meningite, encefalite şi intoxicaţia cu stricnină. Dacă sînt administrate zilnic produc toleranţă, probabil din cauza unei metabolizări mai active.

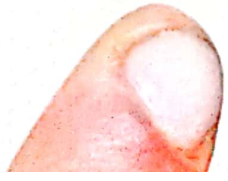
Fenobarbitalul este un barbituric cu acţiune lentă şi prelungită. Produsul fabricat în ţara noastră *(Fenobarbital)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,015 g şi 0,100 g şi sub formă de soluţie injectabilă 10%, în fiole a 2 ml (0,200 g/fiolă). La adult, ca hipnotic, doza este de 1 comprimat de 0,100 g seara, înainte de culcare ; bolnavilor agitaţi, li se pot administra 3 comprimate de 0,100 g/zi. Este un anticonvulsivant bun, folosit în : epilepsie, tetanos, psihoze, convulsiile copilului mic, intoxicaţia cu stricnină, delirium tremens, boală hipertonă, sub formă injectabilă, 1—2—3 fiole pe zi. Nu se administrează în precomă sau în comă (se pierde controlul clinic) şi nici bolnavilor cu insuficienţă acută hepatică sau renală. Este indicat în tratamentul icterului nuclear şi al hiperbilirubinemiei neconjugate, pe care o conjugă, inducînd enzimatic activitatea glucuroniltransferazei hepatice.

Ciclobarbitalul este un hipnotic cu acţiune de scurtă durată (3 ore), indicat în insomnie, hiperexcitabilitate nervoasă hipertiroidism, delirium tremens, boală hipertonă. Produsul fabricat în ţara noastră *(Ciclobarbital)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,200 g. La adult, se administrează un comprimat seara, înainte de culcare. Are aceleaşi contraindicaţii, ca şi fenobarbitalul. La copilul peste 5 ani, se administrează ca hipnotic, 1/4—3/4 dintr-un comprimat, seara înainte de culcare.

Amobarbitalul (Dormital) este un hipnotic cu o durată medie de acţiune, somnul instalîndu-se după 30—40 de minute de la ingestia unui comprimat. Produsul fabricat în ţara noastră *(Dormital)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,100 g.

Pentru practica clinică este bine să se ia în considerare anumite reguli :

— În cazul în care somnul nu se instalează, dar ulterior se desfăşoară normal, se folosesc barbiturice cu



Scanned with OKEN Scanner

acțiune imediată și de scurtă durată *(Ciclobarbital)*.

— Dacă somnul se instalează, dar ulterior urmează trezirea, se folosesc hipnotice cu acțiune prelungită *(Fenobarbital)* sau cu acțiune medie *(Dormital)*.

— Hipnoticele cu acțiune prelungită se administrează cu prudență la cei care în profesiunea lor au nevoie de o atenție deosebită (conducători auto, mecanici, tehnicieni, care manevrează instalații de precizie).

— Deoarece dau obișnuință și accidente toxice, se recomandă alternarea medicamentului la bolnavii cronici.

— Este de preferat ca hipnoticul să fie administrat pe stomacul gol, favorizînd în acest fel absorbția.

— Tratamentele cu hipnotice vor fi individualizate.

— În general, sînt contraindicate la bolnavii precomatoși sau comatoși și la cei cu insuficiență hepatică, renală sau cardiovasculară.

Nitrazepamul face parte din familia benzodiazepinelor și este folosit mai ales pentru inducerea somnului. Produsul fabricat în țara noastră *(Nitrazepam)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,0025 g. La adult, se administrează seara înainte de culcare cîte 1—2 comprimate, în stări de suprasolicitare nervoasă, anxietate, depresii psihice. Nu se administrează la gravide și la cei care consumă alcool, precum și în miastenia gravis.

Sedative

Sînt medicamente care deprimă ușor SNC, realizînd liniștea psihică.

Grupa substanțelor sedative este complexă, incluzînd bromurile și unele droguri vegetale (de ex. valeriana și pasiflora).

Problema sedării ocupă un loc important în practica terapeutică actuală, deoarece bolnavul anxios este fie nervos, fie deprimat. În privința cauzelor anxietății, este greu de stabilit un diagnostic, deoarece există anxietăți de cauză bine definită și anxietăți a căror semnificație nu este bine lămurită. Cauzele sînt multiple : de origine glandulară (de ex., hipertiroidie), medicamentoasă (de ex., hormoni glucocorticoizi), abstinență (de ex., delir alcoolic), nervozitate din cauza unei boli sau teamă de moarte.

Bromurile sînt săruri ale acidului bromhidric (HBr) cu sodiu, potasiu, calciu, stronțiu, litiu, amoniu etc. Sînt sedative de bună calitate, care reduc anxietatea, stările de indispoziție, iritabilitatea hipertiroidienilor sau alte nevroze. Pot fi prescrise în formule magistrale, ca poțiuni, doza zilnică sedativă, la adulți, fiind de 2—4 g/zi ; durata tratamentului este de 2—3 săptămîni (curele mai lungi pot produce intoxicație). Există, de asemenea, un preparat injectabil intravenos (încet !) produs în țara noastră *(Bromura de calciu)*, care este o soluție apoasă 10% de calciu bromat, folosită cu bune rezultate în : excitații nervoase, accidente serice (boala serului), crize de tetanie, tulburări de climacteriu, boală hipertonă. În gastroenterocolitele acute, cu mari tulburări hidroelectrolitice, bromura de calciu poate fi folosită cu efecte deosebit de favorabile pentru sedarea bolnavului și pentru aportul de ioni de calciu.

Alte preparate, conținînd bromuri, cu efect sedativ, produse în țara noastră, sînt prezentate sub formă de sirop *(Pasinal)* și sub formă de granule *(Bromosedin)*.

Scanned with OKEN Scanner

Alte sedative, cu acţiune blîndă, provin din plante ca : *Valeriana officinalis, Passiflora incarnata, Crataegus,* din care se extrag principiile active (extracte sau tincturi). Se foloseşte tinctura de valeriană *(Tinctura valerianae),* cîte XX de picături de mai multe ori pe zi, în nevroze, disfuncţii neurovegetative. Produsul românesc *(Extraveral),* care conţine extract de valeriană, extract de crataegus şi fenobarbital, se administrează, la adult, cîte 2—3 comprimate, cu 30 de minute înainte de culcare.

Un sedativ blînd, avînd şi acţiune hipnotică şi antispastică, care se administrează oral, seara la culcare, sub formă de infuzie călduţă *(Ceai sedativ)* conţine *Radix valerianae* şi alte extracte de plante (flori de tei, capsule de mac etc.).

Neuroleptice şi tranchilizante

Medicamente recent introduse în terapie, au scopul de a acţiona predominant în sfera psihică, motiv pentru care au fost denumite substanţe „psihotrope".

Neuroleptice (tranchilizante majore). Sînt medicamente psihotrope, caracterizate printr-o acţiune sedativă centrală, manifestată prin calmare afectivă, diminuarea anxietăţii şi apatie. Aceste medicamente ameliorează psihozele acute sau cronice. Prin deprimarea SNC, potenţează anestezicele, analgezicele, hipnoticele şi anticonvulsivantele. Neurolepticele produc liniştirea psihică a bolnavului, scăderea anxietăţii şi indiferenţă faţă de mediul exterior. Efectele cele mai bune sînt înregistrate în tratamentul schizofreniei, prin reducerea stării de excitaţie, atenuarea unor tulburări de comportament, producînd ameliorări în sfera de gîndire.

Rezultatele terapeutice favorabile se înregistrează după tratamente cu o durată de 1 1/2—2 luni şi cu posologii bine individualizate. Se recomandă ca tratamentul să fie început cu doze mari, urmate de doze de întreţinere.

Cu toate că indicele terapeutic este bun, aceste medicamente sînt greu de mînuit, fapt demonstrat de reacţiile adverse foarte frecvente, care apar mai ales după dozele mari administrate în psihiatrie.

Derivaţi de fenotiazină. Sînt medicamente valoroase, mai ales pentru tratamentul schizofreniei, probabil prin acţiunea lor asupra sistemului reticular ascendent, precum şi scăderii impulsurilor aferente care ajung la scoarţă.

Derivaţii de fenotiazină, pe lîngă acţiunea lor antipsihotică, posedă şi alte efecte antivomitive şi hipotermizante, printr-o acţiune deprimantă asupra SNC ; de asemenea, sînt hipotensoare prin blocarea efectelor α-adrenergice.

Fenotiazinele se absorb lent din tubul digestiv ; din această cauză, efectele lor apar după cîteva ore de la administrarea orală ; eliminarea din organism se face la fel de greu.

Produc o sumă de reacţii adverse : somnolenţă şi depresie psihică (efect al supradozărilor), hipotensiune posturală, icter colestatic (se remite după întreruperea medicaţiei), agranulocitoză. De asemenea, sînt substanţe sensibilizante pentru bolnav şi personalul de îngrijire.

Clorpromazina este un tranchilizant bun, deconectant neuroganglionar şi antipsihotic (la agitaţi psihomotori, schizofrenici). Este antivomitiv, anticonvulsivant şi hipotensiv, prin acţiunea medicamentului asupra sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanței reticulate din trunchiul cerebral. Produsul fabricat în țara noastră *(Clordelazin)* este prezentat sub formă de drajeuri conținînd 0,025 g substanță activă. Este folosit în : schizofrenie, manie acută, psihoze maniacale, demență senilă. De asemenea, este util în tratamentul eclampsiei și hipertensiunii arteriale. Pentru tratamentul psihozelor doza zilnică, la adult, este de 0,150—0,500 g și de 0,050—0,200 g ca doză de întreținere. Pentru administrarea parenterală, în țara noastră se folosește un produs (Plegomazin), prezentat sub formă de soluție apoasă injectabilă 0,5%, în fiole de 5 ml (0,025 g/fiolă).

Levomepromazina este un neuroleptic cu acțiune superioară clorpromazinei în psihozele acute sau subacute. Este indicată în tratamentul stărilor de anxietate, depresie nevrotică, melancolie delirantă și anxioasă și schizofrenie. Produsul românesc *(Levomepromazin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,025 g și de 0,002 g și sub formă de soluție injectabilă în fiole de 1 ml (0,025 g/fiolă). Doza zilnică, la adult, strict individualizată, este de 0,150—0,250 g, pentru tratamentul afecțiunilor psihotice și 0,075—0,100 g pentru tratamentul nevroticilor.

Prometazina este un sedativ slab, dar de foarte bună calitate : este antiemetic, antipruriginos și antihistaminic. Ca reacții adverse, se înregistrează : oboseală, somnolență, scăderea atenției sau răspunsuri paradoxale (convulsii). Produsul românesc *(Romergan)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,030 g, sub formă de soluție apoasă injectabilă 2,5% în fiole de 2 ml (0,050 g/fiolă) și sub formă de sirop pentru adulți și sirop pentru copii. Doza zilnică, la adult, este de 1—3 drajeuri sau 1—2 fiole, administrate intramuscular profund.

Tioridazina este un valoros sedativ și anxiolitic bine tolerat. Are aceleași indicații cu ale clorpromazinei, în special în tratamentul ambulator al schizofreniei. Produsul românesc *(Tioridazin)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,050 g (forte) și 0,005 g (mite). În tratamentul psihozelor, la adult, dozele variază între 0,200 g și 1,6 g pe zi. Tratamentul ambulator va fi efectuat, la adult, cu doze de 0,05—0,150 g/zi.

Trifluoperazina este un derivat fenotiazinic, folosit pentru tratamentul psihozelor schizoide (tratament ambulatoriu de întreținere), ca și în tulburările nevrotice și neurovegetative ale copilului. Produsul românesc *(Trifluoperazin)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,005 g și sub formă de soluție injectabilă în fiole de 1 ml (0,002 g/fiolă), pentru administrare intramusculară. Are aceleași contraindicații ca și clorpromazina.

Flufenazina are o activitate de 25 ori mai puternică decît clorpromazina. Este un medicament foarte util în schizofrenie, contribuind la integrarea mai urgentă a bolnavului în societate. Produsul folosit în țara noastră (Lyogen) este prezentat sub formă de comprimate de 0,001 g, sub formă de soluție orală și sub formă de soluție injectabilă în fiole de 1 ml (0,001 g/fiolă). Este folosită mai ales pentru stările psihotice.

Haloperidolul este folosit ca sedativ în stările de agitație psihomotorie (manii, stări confuzive, delirium tremens). Este folosit în paranoia acută și cronică, în schizofrenia paranoidă, în stările de agitație ale epilepticilor. Are aceleași contraindicații ca și clorpromazina. Produsul folosit în țara noastră (Haloperidol) este pre-

Scanned with OKEN Scanner

zentat sub formă de soluţie orală (0,002 g/ml), şi sub formă de soluţie injectabilă (0,005 g/ml). Doza zilnică, la adult, pe cale orală variază între 0,002 g şi 0,015 g, putînd fi crescute pînă la 0,030 g (doză care nu se poate depăşi) ; în administrare intramusculară, se injectează 0,025 g în 24 de ore, iar intravenos 0,0025—0,005 g în 24 de ore.

Alcaloizii din *Rauwolfia serpentina* au o acţiune sedativă, antipsihotică şi hipotensivă de lungă durată.

Substanţe tranchilizante. Sînt deprimante ale SNC, prin reducerea tensiuni psihice şi a anxietăţii, realizînd calmarea bolnavului, fără să producă somn. Au şi unele efecte secundare favorabile în terapeutică : potenţează unele sedative şi analgetice şi sînt relaxante musculare (acţionează subcortical asupra hipotalamusului şi a substanţei reticulate).

Meprobamatul este un medicament sedativ, cu durată medie de acţiune (6 ore) care reduce anxietatea, durerea şi spasmul muscular. Produsul românesc *(Meprobamat)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,400 g. Doza, la adult, este de 1—3 comprimate/zi, de preferat după mesele principale. Folosirea îndelungată duce la toleranţă şi dependenţă. Este folosit în distonia neurovegetativă, în tulburări de climacteriu şi ca adjuvant în tratamentul bolii hipertone şi al hipertiroidiei. Uneori, produce greţuri, vărsături sau tulburări anafilactice.

Clordiazepoxidul este un sedativ bun şi relaxant muscular, cu acţiune mai mare de 8 ore. Este un bun anxiolitic, dar nu se administrează în insuficienţa hepatică şi renală. Produsul românesc *(Napoton)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,005 şi 0,010 g. Doza, la adult, este de 2—4 drajeuri/zi.

Diazepamul este un tranchilizant bun, de scurtă durată, relaxant muscular şi echilibrant neurovegetativ. Produsul fabricat în ţara noastră *(Diazepam)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 şi 0,002 g şi sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 2 ml (0,010 g/fiolă). Potenţează efectul hipnoticelor, analgeticelor şi neurolepticelor. Doza, la adult, este de 0,010—0,020 g/zi ; pentru tratamentele psihiatrice doza este de 0,020—0,040 g/zi, iar doza de întreţinere este de 0,015—0,020 g/zi. Este unul din principalele relaxante şi sedative, folosite pentru combaterea crizelor de contracturi paroxistice din tetanos, unde se administrează pe cale parenterală în doză de 0,180—0,250 g/zi.

Hidroxizina este un tranchilizant slab şi uşor antispastic. Produsul fabricat în ţara noastră *(Hidroxizin)* este prezentat sub forma de comprimate de 0,025 g şi sub formă de soluţie injectabilă 5% în fiole de 2 ml (0,100 g/fiolă). Doza zilnică, la adult, este de 0,025—0,100 g, de 3—4 ori pe zi. În caz de urgenţă, poate fi administrată intramuscular sau intravenos.

Anticonvulsivante

Sînt medicamente care împiedică apariţia convulsiilor, mai ales din cursul epilepsiei. Epilepsia generalizată constă dintr-o serie de crize, care încep cu pierderea conştienţei, cu redoare şi mişcări ritmice clonice ale membrelor ; deviaţia ochilor şi a capului de o parte. Conştienţa apare imediat, după ce activitatea motorie involuntară s-a oprit.

„Grand mal" arată în mod mult mai clar efectul de descărcare nervoasă. Pierderea de conştienţă este

Scanned with OKEN Scanner

brutală : strigăt, cădere bruscă pe sol, mişcări tonice sau clonice, incontinenţă sfincteriană ; după această activitate motorie intensă, bolnavul intră în comă, care durează de la cîteva minute pînă la 30 de minute. În „petit mal", întreaga simptomatologie este mai scurtă ; tulburările motorii sînt discrete ; pierderea de conştienţă durează numai cîteva secunde. Aceste noţiuni sînt necesare, pentru a înţelege acţiunea multora din medicamentele anticonvulsivante.

Un bun anticonvulsivant trebuie să aibă o acţiune de lungă durată şi să nu împiedice activitatea normală a bolnavului, să nu determine reacţii adverse, deoarece tratamentul este de lungă durată, şi să fie un medicament activ (oprirea acceselor) în diferitele tipuri de epilepsie.

Anticonvulsivantele sînt compuşi din diferite clase de substanţe :

a) *Barbituricele* (vezi pag. 113).

b) Derivaţi de *primidonă : primidona* este activă în accesul epileptic de „grand mal" şi în epilepsia psihomotorie. Produsul românesc *(Primidon)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,250 g. Tratamentul, la adult, se începe cu 0,250 g/zi şi se creşte la intervale de 3—7 zile tot cu cîte 0,250 g, pînă se ajunge la 0,250—0.500 g de 3 ori pe zi. Nu poate fi depăşită doza zilnică de 2 g. Dacă după 3 săptămîni de tratament, rezultatele clinice sînt nesatisfăcătoare, se înlocuieşte anticonvulsivantul.

c) Derivaţi de *hidantoină : fenitoina* este un antiepileptic, folositor în „grand mal" şi în epilepsia psihomotorie ; poate fi asociată cu fenobarbitalul, cu efecte superioare. Poate să determine reacţii adverse : ameţeli, greţuri, vărsături, somnolenţă ; aceste tulburări dispar după întreruperea terapiei. Produsul românesc *(Fenitoin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,100 g. Doza iniţială, la adult, este de 2—3 comprimate/zi, care poate fi crescută pînă la obţinerea efectului.

d) Derivaţi de *oxazolidindionă : trimetadiona* are acţiune anticonvulsivantă, sedativă şi analgetică. Produsul românesc *(Trepal)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,150 g. Este folosită cu rezultate bune în marele şi micul rău epileptic, ca şi în sechelele postencefalitice. Ca reacţii adverse importante sînt : erupţii, granulopenie pînă la agranulocitoză, trombocitopenie, hemoragii. Doza pe zi, la adult, este de 0,90—2,10 g, fracţionată în 3—4 prize, după mese. Doza, la copil, este de 0,30—0,90 g/zi, fracţionată în 3—4 prize, de luat în aceleaşi condiţiuni ca şi adultul.

Analgezice

Sînt medicamente care reduc parţial sau chiar suprimă durerea, prin acţiune asupra SNC, asupra centrilor de integrare din talamus şi asupra scoarţei cerebrale. Durerea însoţeşte majoritatea bolilor. Medicul clinician, căutînd sediul durerii, de obicei îşi orientează diagnosticul spre un anumit teritoriu : aparat respirator, abdomen, durere la defecaţie etc. Alteori, durerea care apare timp de cîteva minute şi dispare în repaus, este o durere de tip ischemic. Durerea abdominală care durează de cîteva ore, după o ingestie de alimente sau medicamente, este foarte probabil determinată de o iritaţie gastrică sau duodenală. Bolile infecţioase, în majoritatea cazurilor, se însoţesc de durere, uneori de o violenţă excesivă : de ex., durerea din herpes zoster, cefaleea atroce din cursul meningitelor şi al encefalitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Scopul primordial al actului terapeutic şi al medicinei este de a face ca durerea să dispară şi bolnavul să nu sufere.

În practică, se folosesc două grupuri de substanţe : *analgezice propriu-zise* (substanţe naturale — alcaloizi din opiu ; substanţe semisintetice ; substanţe sintetice) şi *analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii.*

Analgezice propriu-zise :

Substanţe naturale. Morfina acţionează asupra SNC (scoarţă, bulb, măduva spinării), exercitînd la om o acţiune analgezică intensă. Are însă o seamă de reacţii adverse : eufomanie (după administrări cronice), constipaţie, deprimare respiratorie, hipotensiune, mioză, oligurie. Eliberează histamină, producînd dilataţia capilară şi spasm bronşic (atenţie la astmatici). Produsul fabricat în ţara noastră *(Morfină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 2% în fiole de 1 ml (0,02 g/fiolă). Este folosită pentru combaterea durerilor neoplazicilor, în infarctul de miocard, în edemul pulmonar acut, ca antidot în intoxicaţia cu atropină, în cursul arsurilor întinse. Doza, la adult, este de 0,01—0,02 g morfină/zi, doza maximă admisă fiind de 0,05 g/zi.

Un alt preparat, produs în ţara noastră *(Morfină cu atropină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă, în fiole de 1 ml (0,03 g morfină + 0,001 g atropină pe fiolă). Morfina nu se administrează copilului mic, bătrînilor, astmaticilor ; în insuficienţa cardiacă, hepatică, renală şi respiratorie. Nu se administrează morfină sub nici o formă în abdomenul acut, deoarece prin modificarea tabloului clinic, expune bolnavul la grave accidente.

Codeina sau *metilmorfina* este un analgetic de 5—6 ori mai slab decît morfina şi nu produce eufomanie. Este uşor solubilă în apă, de aceea se şi administrează cîte 10—30 mg de clorhidrat sau fosfat de codeină, de 2—3 ori pe zi. Deprimă mai puţin respiraţia decît morfina. Produsul fabricat în ţara noastră *(Codenal)* este prezentat sub formă de comprimate conţinînd 0,0155 g codeină cu fenobarbital (0,085 g). Doza, la adult, este de 3 comprimate pe zi. Un alt produs *(Codenal cu acţiune prelungită)* se administrează, la adult, 1—2 comprimate pe zi.

Medicamente semisintetice derivate din morfină şi codeină. Dionina (derivat etilat al morfinei) are aceleaşi indicaţii şi posologie ca şi codeina.

Hidromorfona hidroclorică are acţiune analgetică de 5—10 ori mai puternică decît morfina. Deprimă mai puţin aparatul respirator, dar produce eufomanie. Produsul românesc *(Hidromorfon)* este prezentat sub formă de soluţie 0,2% de hidromorfonă hidroclorică, în fiole de 1 ml (fiole de 1 ml—0,002 g/fiolă). În alte preparate este asociată cu atropina, *(Hidromorfon-atropină)* sau cu scopolamina *(Hidromorfon-scopolamină),* pentru a diminua reacţiile adverse.

Substanţe sintetice. Petidina este un analgetic mai slab decît morfina (de 7—10 ori) şi cu o durată mai scurtă (2—3 ore). Deprimă respiraţia ca şi morfina. Produsul românesc *(Mialgin)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 50‰, în fiole de 2 ml (0,100 g/fiolă). Doza pe zi, la adult, este de 1—3 fiole intramuscular în : colica renală, colica biliară, spasme vasculare, dureri postoperatorii, dureri neoplazice. Are dezavantajul că produce eufomanie,

Scanned with OKEN Scanner

Metadona este un analgezic de tip morfinic. Produsul românesc *(Sintalgon)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,0025 g şi sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 1 ml (0,005 g/fiola). Doza, la adult, este de 1—4 comprimate/zi ; la copilul numai peste vîrsta de 4 ani, doza este de 1/4—1 comprimat/zi, după vîrstă. Produce obişnuinţă. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii, ca şi morfina.

Pentazocina este un analgetic pentru administrare parenterală, cu acţiune rapidă, dar de scurtă durată (2—4 ore). Este deprimant respirator. Poate fi injectat subcutanat, intramuscular, sau la nevoie intravenos, doza pentru odată fiind de 0,030 g, în caz de dureri moderate, şi 0,060 g, pentru durerile violente. În durerile moderate, este bine să se administreze pe cale orală, între 0,025—0,100 g, de repetat la 6 ore. Produsul folosit în ţara noastră (Fortral) este prezentat sub formă de comprimate de 0,050 g şi sub formă de soluţie injectabilă, în fiole de 1 ml (0,030 g/fiolă).

Analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii. Acţiunea principală a acestui grup de substanţe constă în scăderea febrei anormal de crescută sau în combaterea febrei consumptive din bolile cronice ; nu influenţează temperatura normală a organismului. Acţiunea lor analgezică este mult redusă, în comparaţie cu efectele asemănătoare descrise. Acţiunea antiinflamatorie, care este evidentă, mai ales în perioada de congestie şi de exsudaţie, este mult mai slabă decît a hormonilor glucocorticoizi. Calmează durerea din inflamaţii (reumatism, nevralgii dentare, cefalee). Nu produc eufomanie.

Derivaţi ai acidului salicilic. Salicilatul de sodiu este un slab analgezic, antipiretic şi antireumatic. Se absoarbe bine din tubul digestiv, concentraţia maximă obţinîndu-se după două ore de la ingestie. Aproximativ 80% este legat de proteinele plasmatice. Se elimină pe cale renală nemodificat (10—80%), conjugat (10—40%) sau ca metaboliţi rezultaţi din oxidări.

Este folosit în reumatismul articular acut, la adult în doză de 6—12 g/zi, la copil în doză de 100—120 mg/kilocorp/zi, în 4—6 prize, de obicei după masă. Durata totală a tratamentului este de 14—16 zile.

Este produs, în ţara noastră, sub formă de pulbere, comprimate şi soluţii, ca şi sub formă de soluţie (10%, 20% şi 40%), injectabilă intravenos (lent), în fiole de 10 ml.

Acidul acetilsalicilic (Aspirin) posedă acţiuni analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii, toate de intensitate medie. Este iritant pentru tubul digestiv, putînd produce : dureri în epigastru, greţuri şi hemoragii digestive superioare. Pierderea de sînge se datoreşte prelungirii timpului de sîngerare, din cauza inhibării procesului de aderare şi de agregare a plachetelor ; după doze foarte mari scade şi protrombina. Produce şi reacţii alergice, mai ales la astmatici.

Preparatele, produse în ţara noastră, sînt prezentate sub formă de comprimate de 0,500 g *(Acid acetilsalicilic)* şi sub formă de comprimate efervescente. Doza, la adult, este de 2—4 g/zi. La copilul de 3—7 ani, doza este de 1/2 comprimat de 2—3 ori/zi, iar între 7 şi 15 ani, doza este de 1/2—1 comprimat de 2—3 ori/zi. Se administrează după mese, de preferat la intervale regulate. Nu se administrează bolnavilor cu : insuficienţă hepatică, insuficienţă renală, diateză hemoragică şi ulceraţii digestive.

Scanned with OKEN Scanner

Salicilamida are aceleaşi acţiuni ca şi acidul acetilsalicilic, dar cu efecte mai slabe. Este mai puţin iritantă pentru mucoasa gastrică. Nu are o valoare terapeutică prea eficace. Doza, la adult, este de 2—4 g/zi. Este produsă, în ţara noastră, sub formă de comprimate de 0,500 g *(Salicilamid)*.

Derivaţi de pirazol. Aminofenazonă (Pyramidon) este un produs analgezic cu valoare superioară salicilaţilor ; ca antipiretic şi antiinflamator, este superior acidului acetilsalicilic. Nu se foloseşte ca antireumatic, din cauza unor reacţii adverse grave (erupţii, edeme, granulopenii sau agranulocitoză). În ţara noastră, este produs sub formă de comprimate *(Aminofenazonă)* de 0,300 g şi 0,100 g. Doza la adult este 0,9—1,2 g/zi, uneori putînd fi crescută la 2—2,4 g/zi.

Noraminofenazona metasulfonat de sodiu (Novalgin) este un derivat de aminofenazonă, dar analgezic de două ori mai puternic decît substanţa din care provine. Produsul, fabricat în ţara noastră *(Algocalmin)*, este prezentat sub formă de comprimate de 0,500 g, şi sub formă de soluţie injectabilă 50% în fiole de 2 ml şi sub formă de supozitoare de 0,300 g. Este folosit în : nevralgii, cefalee, colică renală şi biliară. Atenţie la soluţia injectabilă, care trebuie administrată intramuscular profund. Doza, la adult, este de 2—4 comprimate/zi, sau 1—2 fiole sau 1—2 supozitoare.

Paracetamolul are acţiune analgezică şi antipiretică. Nu produce methemoglobinemie şi nu dă hemoliză şi nici iritaţie gastrică. Preparatele produse în ţara noastră *(Paracetamol)* sînt prezentate sub formă de comprimate de 0,500 g şi sub formă de supozitoare pentru sugari şi copii sub 3 ani, conţinînd 0,125 g, şi supozitoare pentru copii peste 3 ani, conţinînd 0,250 g. Doza, la adult, este de 1,5—2 g/zi, pentru o durată de 10 zile.

Fenilbutazona (Butazolidine) are acţiune analgezică şi antitermică mai slabe decît ale aminofenazonei. Acţiunea principală este cea antiinflamatorie şi antireumatică (o doză de 0,300 g de fenilbutazonă echivalează cu 3 grame de acid salicilic). Se absoarbe bine din tubul digestiv, astfel că după două ore concentraţia în sînge este de 10 mg/10 ml plasmă, concentraţie care se menţine aproximativ 24 de ore. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 98%. Metabolismul substanţei se face încet, iar eliminarea din organism, după o cură antiinflamatorie, se face în aproximativ 10 zile. Are neajunsul că produce foarte numeroase reacţii adverse : tulburări digestive (greţuri, vărsături, reactivări ale ulcerului gastroduodenal ; hemoragii digestive sau chiar perforaţii ; retenţie hidrosalină prin acţiune directă asupra rinichiului). Administrarea fenilbutazonei se face cu multă prudenţă şi judiciozitate, fiind absolut contraindicată în : ulcer gastroduodenal, boli de inimă, hipertensiune, boli hepatice, boli renale, boli de sînge sau boli alergice. În ţara noastră este produs *(Fenilbutazonă)* sub formă de drajeuri de 0,200 g, sub formă de supozitoare de 0,250 g şi sub formă de unguent. Doza, la adult, este de 0,400—0,600 g la începutul tratamentului, apoi 0,200—0,400 g, ca întreţinere. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 10 zile. La copil, doza este de 6—10 mg/kilocorp în primele 24 de ore, după care se reduce la 4—6 mg/kilocorp/zi. Un alt preparat, produs în ţara noastră *(Alindor)*, prezentat sub formă de drajeuri, conţine

Scanned with OKEN Scanner

pe drajeu 0,125 g fenilbutazonă şi 0,125 g amidopirină.

Derivaţi de anilină. Fenacetina este un analgetic, antipiretic şi antiinflamator mai slab decît aminofenazona. Este folosită mai ales în asocieri antinevralgice pentru calmarea cefaleei, mialgiilor şi nevralgiilor. Doza, la adult, este de 1—2 grame/zi, dar pentru o durată scurtă de timp, deoarece afectează rinichiul (nefrită interstiţială).

Derivaţi de indol. Indometacina (Indocid) este un medicament antireumatismal şi antiinflamator foarte activ, în anumite afecţiuni fiind superioară fenilbutazonei. Prezintă neajunsul că reacţiile adverse sînt numeroase şi frecvente : cefalee, tulburări digestive (greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, ulcer gastrointestinal). Este larg folosită în reumatismul cronic, în poliartrita cronică evolutivă, în lombosciatică. Produsul, fabricat în ţara noastră *(Indometacin)*, este prezentat sub formă de capsule de 0,025 g şi sub formă de supozitoare de 0,050 g. Doza la adult este de 0,05—0,150 g (2—6 capsule), repartizate în timpul meselor. Tratamentul se începe cu doze mai mici (1—3 capsule), care se cresc progresiv.

Alţi derivaţi şi asocieri. Oxichinolinsulfodimetilaminochinozina, substanţă analgezică şi antipiretică, este conţinută într-un produs fabricat în ţara noastră *(Acalor)*, prezentat sub formă de comprimate de 0,500 g şi supozitoare de 0,200 g.

Industria noastră farmaceutică produce şi o serie de preparate sub formă de comprimate, conţinînd asocieri de substanţe cu efecte sinergice pentru combaterea cefaleei, nevralgiilor etc. Astfel, un preparat *(Antinevralgic)* conţine cafeină, fenacetină şi acid acetilsalicilic, un altul *(Antinevralgic S)* conţine cafeină, fenacetină şi salicilamidă, un altul *(Antimigrin)* conţine barbital şi aminofenazonă, un altul *(Fasconal)* conţine acid acetilsalicilic, fenacetină, cafeină, codeină, acid feniletilbarbituric, un altul *(Codamin)* conţine aminofenazonă, fenacetină, cafeină şi codeină.

Substanţe excitante ale sistemului nervos central

Medicamentele din acest grup stimulează în mod direct sau prin mecanism reflex activitatea diferitelor segmente ale SNC. Stimulează activitatea corticală, reduc oboseala şi cresc rezistenţa la efortul fizic. Intensitatea acţiunii este proporţională cu doza administrată, deoarece dacă dozele sînt mari, atunci sînt influenţate cît mai multe segmente ale SNC, iar după administrarea de doze foarte mari de substanţă se ajunge la convulsii. Un fapt este important : funcţiile neuronilor sînt crescute, dar metabolismul lor nu este ameliorat, rezervele energetice se epuizează şi cataboliţii se acumulează. Aşa se explică de ce folosirea lor trebuie să fie limitată în timp, pentru ca să nu se ajungă la inhibiţia celulei nervoase.

Excitante corticale

Cofeina este un alcaloid din grupa xantinelor, care excită sistemul nervos în ansamblu, în funcţie de doza folosită. În cantităţi mici (0,100—0,300 g), cofeina influenţează scoarţa cerebrală, intensifică activitatea psihică, favorizează asociaţiile de idei, creşte acuitatea simţurilor, scade oboseala (ameliorează efortul muscular) şi produce insomnie.

Efectele terapeutice asupra bulbului se exercită influenţînd, în sens excitant, centrii respiratori bulbari,

Scanned with OKEN Scanner

mai ales în situaţia în care sînt deprimaţi prin narcotice sau opiacee.

Excită şi centrii vasomotorii bulbari, ceea ce se traduce prin vasoconstricţie, cu excepţia vaselor coronare şi renale, pe care le dilată. Creşte forţa de contracţie a miocardului, ritmul şi debitul cardiac. Produsul românesc *(Cofeina natriu benzoică)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 25% în fiole a 1 ml (0,250 g/fiolă). Doza zilnică, la adult, este de 0,250—0,500 g pînă la 1—2 g (în 3—4 prize). Este contraindicată în : cardiopatie ischemică, aritmii cardiace, ulcer gastroduodenal, insomnie, la copii.

Amfetamina, substanţă simpaticomimetică, stimulează puternic SNC. Scade senzaţia de oboseală, combate depresia sistemului nervos şi creşte activitatea psihică. Acţiunea amfetaminei asupra bulbului este mai slabă decît asupra scoarţei. Prin faptul că este excitant simpatic produce : vasoconstricţie, tahicardie, creşterea debitului cardiac şi creşterea tensiunii arteriale. Prezintă pericolul de toxicomanie. Produsul românesc *(Benzedrin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,003 g. Este folosită în depresia psihică, în psihozele alcoolice. Doza, la adult, este de 1—3 comprimate/zi, administrate dimineaţa şi la prînz, în tratamente scurte. Nu se administrează în : hipertensiune arterială, ateroscleroză, insuficienţă coronariană, excitaţii maniacale, insomnie.

Metilfenidatul (Centedrin) este un bun stimulent al SNC, cu acţiune asemănătoare amfetaminei. Este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g. Este folosit în depresia psihică din nevroze, în intoxicaţiile acute cu hipnotice, pentru uşurarea trezirii din narcoză şi în convalescenţa bolilor infecţioase. Determină obişnuinţă. Este contraindicat la hipertensivi. Doza la adult este de 0,010—0,030 g/zi (1—3 comprimate), administrate dimineaţa şi la prînz.

Excitante bulbare

Aceste substanţe stimulează centrii vasomotori şi respiratori bulbari, fiind cunoscute ca analeptice respiratorii şi circulatorii.

Bemegridul (Ahypnon) acţionează asupra bulbului, antagonizînd toate deprimantele asupra SNC. Este prezentat sub formă de soluţie injectabilă 0,5% în fiole de 10 ml. Este folosit în special ca antidot în intoxicaţiile cu barbiturice. Se administrează intravenos 50 mg (1 fiolă), care se repetă la nevoie, după 3—10 minute, pînă la doza de 1 g.

Stimulante ale excitabilităţii medulare

Stricnina este un alcaloid, care îşi exercită acţiunea asupra întregului SNC şi cu totul special asupra măduvei. Influenţează în mod favorabil centrii respiratori bulbari, efect folosit mai ales pentru a înlătura deprimarea bulbară din intoxicaţia cu barbiturice. Acţionează şi asupra scoarţei cerebrale, crescînd acuitatea simţurilor (gustativ, tactil, auditiv, vizual). Dacă tratamentele sînt îndelungate şi cu doze mari, produce fenomene de acumulare. Stricnina este încă folosită pentru tratamentul paraliziei postdifterice, în tulburările sfincteriene, în intoxicaţia cu barbiturice şi în cea cu hidrat de cloral. Produsul românesc *(Sulfat de stricnină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1‰, 2‰, 3‰ şi 4‰, în fiole de 1 ml (1 mg, respectiv 2 mg, 3 mg şi 4 mg pe fiolă). Doza, la adult, este de 1—6 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ (SNV) reglează o seamă de funcţii ale organismului, de importanţă fundamentală, în ceea ce priveşte funcţionalitatea lui. Astfel, respiraţia, circulaţia, temperatura corpului, metabolismele, secreţiile glandulare sînt reglate parţial sau total de SNV. Anatomic şi funcţional, SNV se împarte în sistemul simpatic şi sistemul parasimpatic, majoritatea organelor fiind inervate de ambele sisteme. În mod obişnuit, sistemul simpatic este excitant şi sistemul parasimpatic este inhibitor.

Un organ are o activitate normală, în măsura în care funcţiile antagoniste ale celor două sisteme sînt în echilibru. Pe de altă parte, există şi o dualitate farmacologică, deoarece există substanţe care excită (de ex., substanţe simpaticomimetice şi parasimpaticomimetice) şi substanţe care inhibă (simpaticolitice şi parasimpaticolitice).

Substanţe simpaticomimetice

Aceste substanţe acţionează asupra receptorilor adrenergici din muşchiul striat, muşchiul cardiac, glandele secretorii etc. Receptorii adrenergici sînt de două feluri :

Excitarea receptorilor α produce o stimulare a organelor şi ţesuturilor (cu excepţia intestinului) ; excitarea receptorilor β produce o inhibiţie (exceptînd inima şi unele metabolisme).

Adrenalina este hormonul medulosuprarenalei, amină simpaticomimetică cu acţiuni α şi β. Efectele substanţei sînt foarte complexe : stimulează miocardul şi produce o puternică vasoconstricţie (în teritoriul pielei, al mucoaselor şi splanchnic). Are următoarele efecte : creşte tensiunea arterială ; excită centrii respiratori bulbari şi produce o bronhodilataţie, mai ales cînd acestea sînt în stare de spasm ; contractă sfincterele piloric şi ileocecal şi relaxează musculatura netedă a intestinului ; reduce diureza şi scade salivaţia ; creşte metabolismul bazal ; produce hiperglicemie şi creşte consumul de oxigen ; scade glicogenul muscular şi hepatic. Neajunsul mare al adrenalinei este că aceste acţiuni sînt deosebit de brutale şi de scurtă durată, ceea ce face ca adrenalina să fie puţin folosită în practica clinică. Este rezervată mai ales pentru tratamentul şocului anafilactic, în criza de astm bronşic sau administrată ca vasoconstrictor în asociere cu anestezicele locale. Produsul românesc *(Adrenalină)* este prezentată sub formă de soluţie injectabilă 1‰, în fiole de 1 ml.

Noradrenalina este amina presoare principală, care posedă efecte α (cele principale) şi efecte β. Acţiunea principală a substanţei se exercită asupra aparatului cardiovascular, crescînd presiunea sistolică şi cea diastolică, prin stimularea directă a miocardului. Este un foarte puternic vasoconstrictor, prin creşterea puternică a rezistenţei periferice. Este absolut contraindicată în stările patologice, în care există arterioloconstricţie, deoarece agravează tulburările de irigare a ţesuturilor (de ex., în şocul infecţios endotoxinic). În schimb, este folosită cu bune rezultate în şocul traumatic şi postoperator şi, de asemenea, în intoxicaţii medicamentoase cu substanţe vasodilatatoare sau cu deconectante neuroganglionare.

Produsul românesc *(Norartrinal)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 2‰ sau 4‰ în fiole

Scanned with OKEN Scanner

de 1 ml (2 mg, respectiv 4 mg pe fiolă).

Se administrează în perfuzii intravenoase foarte lente, în soluţii glucozate izotone 5% (500—1 000 ml), în care se introduce o fiolă din soluţia 4‰ sau 2 fiole din soluţia 2‰. Debitul perfuziei este între 20 şi 100 de picături, sub controlul permanent al tensiunii arteriale. Perfuzia nu trebuie să fie întreruptă brusc (prăbuşire brutală a tensiunii arteriale). Efectele vasoactive sînt de scurtă durată, deoarece substanţa este distrusă enzimatic.

Efedrina este un alcaloid cu acţiune simpaticomimetică, prin eliberarea de noradrenalină la terminaţiile simpatice postganglionare, ca şi asupra receptorilor adrenergici. După folosirea de doze moderate, efedrina creşte tensiunea arterială cu 20—30 mm Hg ; efectul vasopresor se instalează lent şi este durabil. Uneori, produce bradicardie, probabil din cauza stimulării centrului vagal. Este un bun stimulant al centrilor respiratori (creşte amplitudinea şi ritmul mişcărilor respiratorii) ; produce bronhodilataţie, mai ales după spasmul produs prin histamină şi substanţe parasimpaticomimetice. Stimulează muşchiul striat (scade oboseala) şi scade tonusul musculaturii netede şi peristaltismul intestinal. Este folosită ca un foarte bun vasopresor, în special în şocul infecţios, unde celelalte vasopresoare sînt dăunătoare, ca şi în hipotensiunea după rahianestezie sau în hipotensiunea prin pierderi brutale hidroelectrolitice (în gastroenterocolitele acute).

Produsul românesc *(Efedrină)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,050 g sau sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1% şi 5%, fiole de 1 ml (10 mg, respectiv 50 mg pe fiolă), ca medicament antiastmatic, vasoconstrictor şi antialergic. Doza la adult este de 1—3 comprimate sau 1—2 fiole/zi ; la copil, doza este de 3 mg/kilocorp/zi, repartizată în 4—6 prize, dar niciodată seara, deoarece produce insomnie.

Etilefrina (Effortil) este un simpaticomimetic, întrebuinţat mai ales în tulburările circulatorii uşoare (convalescenţa bolilor infecţioase, surmenaj, boli cronice etc.). Nu trebuie folosit la coronarieni, la cei cu cardiopatii decompensate sau în hipertiroidie. Este prezentat sub formă de soluţie injectabilă (subcutanat, intramuscular sau intravenos) în fiole de 0,010 g substanţă activă.

Substanţe simpaticolitice

Aceste substanţe înlătură stimularea nervilor adrenergici, precum şi efectele unora dintre substanţele simpaticomimetice. Acţiunea lor se exercită asupra receptorilor adrenergici α şi β, efectul diferind de la o substanţă la alta. Se pare că receptorii α sînt influenţaţi în mod selectiv.

Substanţe blocante α-adrenergice. Cele mai importante substanţe sînt alcaloizii din secara cornută, care au următoarele proprietăţi principale : blocante adrenergice, în special după doze mari, mai ales pentru alcaloizii polipeptidici (ergotamina şi ergotoxina) ; stimulează direct musculatura netedă a uterului şi muşchii netezi din patul vascular ; deprimă centrii respiratori şi vasomotori bulbari şi sînt excitanţi vagali.

Ergotamina este un alcaloid din *Claviceps purpureea,* care produce vasoconstricţie cerebrală, mezenterică, coronariană şi periferică, acţionînd direct asupra musculaturii

Scanned with OKEN Scanner

netede. Creşte peristaltismul intestinal şi accelerează tranzitul (uneori produce crampe abdominale). Stimulează puternic musculatura uterului, în special la gravide, producînd contracţii puternice şi de lungă durată ; deprimă scoarţa cerebrală şi centrii respiratori şi vasomotori bulbari, stimulînd vagul (bradicardie).

Este folosită sub formă de tartrat de ergotamină, puţin solubilă în apă. Doza zilnică orală este de 1—5 mg. Subcutanat sau intravenos, doza zilnică este de 0,25—0,75 mg.

Este indicată, din cauza acţiunii vasoconstrictoare cerebrale, în : migrenă (de obicei asociată cu cafeina), hemoragii post partum, metroragii şi hipertiroidism. Poate produce uneori reacţii adverse : răcirea extremităţilor, accese anginoase, parestezii, greţuri, vărsături, diaree şi colici abdominale.

Ergotamina intră în compoziţia unor preparate, produse în ţara noastră, fie în asociere cu cofeina *(Cofedol)*, fie în asociere cu alcaloizi totali de belladonă şi fenobarbital *(Bergofen-retard)*.

Complexul ergotoxinic (dihidroergocornină, dihidroergocristină şi dihidroergocriptină) este utilizat într-un produs (Hydergine, Redergin), cu efect vasodilatator central şi periferic, prin acţiune blocantă adrenergică. Este prezentat sub formă de soluţie injectabilă în fiole, care conţin 0,300 mg amestec egal din componenta complexului ergotoxinic, şi sub formă de soluţie orală 0,1% din acelaşi amestec. Se administrează subcutanat sau intramuscular 1/2—2 fiole/zi, sau cîte 10 picături × 3/zi, pe cale orală. Administrarea se face întotdeauna după mese.

Tolazolinul (Perifen) este blocant α-adrenergic, care produce vasodilataţie periferică (arteriole şi capilare). Produsul românesc *(Tolazolin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,025 g şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1% în fiole de 1 ml (10 mg/fiolă). Este folosită în tulburări vasculare periferice, în arterită obliterantă sau în alte tipuri de arterită.

Este contraindicat în boala ulceroasă şi în gastrite, deoarece excită puternic parasimpaticul, crescînd în acest fel secreţiile şi peristaltica intestinală ; este contraindicat la coronarieni, în boala hipertonă şi în sarcină.

Doza, la adult, este de 3—4 comprimate/zi (tratamentul se începe cu prudenţă, cu 1/4—1/2 tabletă), sau 1-4 fiole/zi, pe cale intramusculară sau intravenoasă, timp de 8—15 zile, apoi pauză 15—20 de zile şi se reia tratamentul.

Substanţe β-adrenolitice. Aceste medicamente blochează receptorii β-andrenergici, împiedicînd efectele β ale catecolaminelor (stimularea cordului, vasodilataţie, bronhodilataţie, hiperglicemia etc.). Pentru început, aceste substanţe au fost rezervate tratamentului de fond al anginei de piept şi al unor artimii cardiace. Astăzi, β-blocantele sînt medicamente nelipsite pentru acţiunea lor hipotensivă prin mai multe mecanisme : a) modificări hemodinamice (blochează β-receptorii adrenergici cardiaci şi vasculari, reducînd debitul cardiac şi scăzînd rezistenţa vasculară periferică ; b) blocarea directă a β-receptorilor renali, scăzînd secreţia de renină, care dacă este crescută constituie un factor de risc cardiovascular, în cursul bolii hipertensive.

Propranololul (Inderal), blocant al receptorilor β-adrenergici, produce : bradicardie, scăderea forţei de contracţie a miocardului, micşorarea de-

Scanned with OKEN Scanner

bitului cardiac, hipotensiune arterială. Are proprietăţi antiaritmice : scade automatismul miocardului şi, în acelaşi timp, scade şi viteza de conducere, deoarece se pare că posedă unele efecte de tip chinidinic. Produsul românesc *(Propranolol)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g şi de 0,040 g şi sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 5 ml (1 mg/ml). Este indicat în angina pectorală, în aritmii cardiace şi în hipertensiunea arterială. Se absoarbe bine din tubul digestiv şi este metabolizat aproape în întregime în ficat. La o concentraţie de 100 ng/ml, produce o foarte bună blocare β-adrenergică. Doza, la adult, este de 0,040 g × 4/zi, doză care poate fi crescută. În caz de urgenţă, se administrează intravenos 1—5 mg (cîte 1 mg pe minut). Nu se administrează niciodată în : insuficienţă cardiacă (deprimă fibra miocardică şi înlătură efectele de stimulare ale simpaticului), blocul atrioventricular (îngreuiază transmiterea impulsului prin fasciculul atrioventricular), astmul bronşic (îl agravează prin îndepărtarea efectelor bronhodilatatoare ale simpaticului), diabet, sarcină. În caz de supradozare, în care efectele cardiace sînt foarte intense, antidotul este atropina, administrată de urgenţă, în doză de 0,001 g pe cale intravenoasă.

Substanţe parasimpaticomimetice

Aceste substanţe reproduc, dacă sînt introduse în organism, efectele excitării sistemului nervos vegetativ parasimpatic. După mecanismul lor de acţiune, sînt clasificate în două grupe :

a) parasimaticomimetice care acţionează direct (prin fixare pe receptorii colinergici pe care-i activează) ;

b) parasimpaticomimetice anticolinesterazice (inhibă acţiunea colinesterazei, permiţînd acetilcolinei să existe în cantităţi suficiente, nemaifiind hidrolizată).

Parasimpaticomimetice cu acţiune directă. Acetilcolina este mediatorul fiziologic al parasimpaticului, dar cu folosire redusă în terapia obişnuită.

Pilocarpina este un alcaloid cu acţiune parasimpaticomimetică directă. Stimulează, în mod evident, glandele exocrine şi musculatura netedă ; creşte secreţia de salivă, transpiraţia, secreţia de suc gastric şi secreţia de mucus bronşic. Instilată în fundul de sac conjunctival produce mioză, dilataţie a vaselor conjunctivale şi scăderea tensiunii oculare. Durata miozei este de 12 ore, uneori mai mult, asociată cu tulburări de acomodare (nu vede decît aproape). Produsul fabricat în ţara noastră *(Pilocarpina)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1‰ în fiole de 1 ml (1 mg/ml). Pentru instilare în sacul conjunctival, se foloseşte soluţia de 0,5% sau 1% sau 2%. Este folosită relativ puţin pentru tratamentul glaucomului, iritelor, iridociclitelor şi în special ca antidot în intoxicaţia cu atropină. Nu se administrează niciodată în : boală ulceroasă, hipotensiune.

Parasimpaticomimetice anticolinesterazice. Aceste medicamente împiedică hidroliza acetilcolinei, dînd posibilitatea ca mediatorul chimic să se acumuleze în cantităţi foarte mari, superioare celor fiziologice.

Prostigmina este un produs de sinteză, care se absoarbe bine parenteral şi mult mai slab pe cale digestivă. Are o puternică acţiune anticolinesterazică, dar reversibilă. Acţionează în special asupra musculaturii netede

Scanned with OKEN Scanner

(tub digestiv, vezică urinară) şi musculaturii striate, unde se pare că lucrează prin acumularea mare de acetilcolină, ca urmare a inhibării colinesterazei. Produsul românesc *(Miostin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,015 g sau sub formă de soluţie apoasă injectabilă 0,05 g% în fiole de 1 ml (0,5 mg/fiolă). Este folosită în : miastenie, ileus paralitic, pareză vezicală, glaucom. Nu se administrează niciodată în : boala Parkinson, astm bronşic, ileus mecanic. Doza, la adult, este de 1—2 comprimate (15—30 mg)/zi sau 1/2—2 fiole (0,25—1 mg/zi), administrate subcutanat, intramuscular sau intravenos. În oftalmologie, sînt folosite soluţii 3—5% pentru instilaţii în sacul conjunctival, în glaucom. Din cauza reacţiilor adverse posibile (colici intestinale, diaree, acces de astm la astmatici, agravarea hipertoniei musculare la parkinsonieni), tratamentele nu se vor face ambulator, ci numai în spitale.

Substanţe parasimpaticolitice

Aceste medicamente au ca acţiune principală blocarea receptorilor colinergici din terminaţiile postganglionare parasimpatice sau împiedică apariţia efectelor parasimpaticomimetice.

Atropina, alcaloid de origine vegetală (extrasă din frunzele şi rădăcina de *Atropa belladona),* împiedică fixarea acetilcolinei pe receptorii colinergici din toate ţesuturile şi organele, care posedă aceşti receptori (glande exocrine, muşchi netezi, inimă etc.). După doze obişnuite de atropină, nu apar nici un fel de modificări ale aparatului cardiovascular ; în schimb, la vagotonici produce hipertensiune arterială şi tahicardie. Tubul digestiv este influenţat în mod apreciabil : reduce peristaltismul intestinului, relaxează vezica şi căile biliare. Scade toate secreţiile tubului digestiv şi în special secreţia salivară.

Dozele mari stimulează SNC, provocînd în final paralizia centrilor bulbari şi moartea. Instilată în sacul conjunctival, determină midriază de lungă durată (6—8 ore), deoarece paralizează sfincterul irisului. Creşte moderat temperatura corpului. Se absoarbe bine din tubul digestiv şi de la locul injectării.

Este folosită ca medicament antispastic pentru a remite spasmul musculaturii netede şi anume : colici (hepatică, renală, intestinală, saturnină) ; ulcer gastroduodenal, astm bronşic, boala Parkinson. Este antidotul cel mai valoros pentru combaterea intoxicaţiei cu parasimpaticomimetice şi anticolinesterazice şi a intoxicaţiei cu β-blocante. Nu se administrează niciodată în : glaucom, ileus paralitic, constipaţie atonă.

Produsul românesc *(Sulfat de atropină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1‰ şi 0,25‰ în fiole de 1 ml (1 mg şi respectiv 0,25 mg pe fiolă). Se administrează subcutanat, iar în caz de intoxicaţie cu substanţe β-blocante se administrează intravenos. Pentru a obţine midriaza se instilează în sacul conjunctival 1—2 picături din soluţia 1% de atropină sulfurică.

Produse farmaceutice, fabricate în ţara noastră, care conţin atropină. Alcaloizii totali de rădăcină de beladonă + alcaloizii totali de secara cornută + fenobarbital intră în compoziţia unui produs *(Bergonal),* prezentat sub formă de drajeuri, indicat, ca sumare a efectelor lui, în spasmele musculaturii netede a tubului digestiv, distonii neurovegetative, vărsături de sarcină, boală hipertonă. Doza, la a-

Scanned with OKEN Scanner

dult, este de 2—4 drajeuri/zi ; doza, la copilul de 7—15 ani, este de 1—2 drajeuri/zi (nu sub 7 ani).

Alcaloizii totali de rădăcină de beladonă + fenobarbital intră în compoziţia unui produs *(Fobenal)*, prezentat sub formă de comprimate, folosit ca antispastic al tubului digestiv şi al căilor urinare, în astmul bronşic, şi ca antisecretor. Doza, la adult, este de 1—3 comprimate/zi, la copilul de 2—5 ani, doza este de 1/4 comprimat × 1—3/zi ; la copilul de 5—10 ani, doza este de 1/2 comprimat × 1—3/zi ; şi între 10 şi 15 ani, doza este de 1—2 comprimate/zi.

Alcaloizii totali de rădăcină de beladonă intră în compoziţia altui produs *(Foladon)*, prezentat sub formă de comprimate, avînd aceleaşi indicaţii cu produsul precedent.

Atropina + papaverina + fenobarbital + aminofenazona intră în compoziţia unui produs *(Lizadon)*, prezentat sub formă de comprimate, folosit pentru efectele lui spasmolitice, sedative şi analgezice, în special în afecţiunile tubului digestiv. Nu se administrează niciodată în abdomenul acut (modifică tabloul clinic), în glaucom, în insuficienţa hepatică şi renală gravă. Acelaşi produs *(Lizadon)*, sub formă de supozitoare, conţine atropină + papaverină + fenobarbital. Doza, la adult, pe zi este de 1—3 comprimate sau 1—4 supozitoare ; între 7 şi 15 ani, doza este de 1/2 comprimat × 1—2/zi, la 6—8 ore interval, iar supozitoare 1/3 parte, de 1—2 ori/zi, la 8—12 ore. Nu se dă sub 7 ani.

Homatropina (mandelatul de atropină) posedă efecte preponderente asupra pupilei producînd midriază de scurtă durată (pînă la 24 de ore), după ce au fost instilate în sacul conjunctival 2—3 picături din soluţia 1—2%.

Scopolamina este un alcaloid extras din *Hyosciamus niger*, cu acţiune antispastică, sedativă şi midriatică. Este un bun deprimant al SNC (scoarţă, bulb, măduvă) şi mai ales al zonelor motorii. Efectul apare după doze mici. Potenţează, ca urmare a liniştirii motorii pe care o produce, efectul barbituricelor, al morfinei sau al derivaţilor acestora. Asupra terminaţiilor nervoase periferice, se comportă ca o substanţă parasimpaticolitică. Midriaza produsă de scopolamină durează 3—5 zile. Produsul românesc *(Bromhidrat de scopolamină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă de 0,025%, în fiole de 1 ml (0,25 mg/fiolă). Este folosită în : excitaţii maniacale acute, delirium tremens, boala Parkinson, tetanos, sechele după meningoencefalită. La adult, doza este de 0,25—0,50 mg (1—2 fiole)/zi (nu mai mult, deoarece doza toxică este între 0,6—2 mg). Scopolamina şi fenobarbitalul intră în compoziţia unui preparat *(Lauronil)*, care are efecte bune sedative centrale.

N-butil scopolamina (Scobutil) este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g, sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1% în fiole de 1 ml (0,010 g/fiolă) şi sub forma de supozitoare pentru adulţi (0,010 g/supozitor) şi pentru copii (0,0075 g/supozitor). Este parasimpaticolitic şi anticolinergic, folosit în : boala ulceroasă, colita spastică, diskinezia biliară, colica hepatică şi renală, boala Parkinson. Nu se administrează bolnavilor cu abdomen acut sau glaucom. La adult, doza orală este de 0,030—0,040 g (3—4 comprimate)/zi ; parenteral (intramuscular sau intravenos lent), doza este de 0,010—0,030 g (1—3 fiole) ; pe cale rectală, doza este de 0,030—0,050 g (3—5 supozitoare de adulţi)/zi. La copilul peste 3 ani,

Scanned with OKEN Scanner

doza este de 0,005—0,010 g (1/2—1 comprimat) × 1—3/zi sau 1/4 fiolă × 1—3/zi.

N-butilscopolamina + noraminofenazona sînt asociate într-un produs *(Scobutil-compus)*, prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă în fiole de 5 ml, care conţin 0,02 g N-butilscopolamină şi 2,5 g noraminofenazonă. Are aceleaşi indicaţii ca şi produsul precedent. Injectarea trebuie făcută intramuscular profund.

Anestezice locale

Prin anestezie locală, se înţelege suspendarea temporară şi reversibilă a sensibilităţii (dintr-un anumit teritoriu al organismului), şi — în mod preponderent — a sensibilităţii dureroase. Aceasta se explică prin faptul că fibrele senzitive sînt amielinice şi fiind lipsite de învelişul impermeabil faţă de moleculele de anestezic, prezintă o mare suprafaţă de contact.

Anestezicele locale au o importanţă deosebită în practica medicală curentă, deoarece nu poate fi ignorată folosirea lor şi în alte domenii nechirurgicale, sub formă de infiltraţii în anumite zone dureroase sau zone reflexogene, în dorinţa de a suprima transmiterea impulsurilor nervoase, cărora se datoresc tulburările locale sau generale.

Reacţiile adverse după folosirea anestezicelor locale sînt destul de frecvente. Se poate produce o intoxicaţie acută, cînd mucoasele (faringiană, genitourinară, nazală) sînt scăldate în cantităţi mari de anestezic şi mai ales dacă aceste mucoase sînt inflamate. Administrarea pe cale intravenoasă expune mai frecvent la accidente (concentraţiile mari sînt mai periculoase decît cele mici). Uneori, pot să apară reacţii adverse de tip alergic, dar sînt destul de rare. La bolnavii anxioşi, poate să apară lipotimie sau tulburări cardioinhibitorii.

Personalul medical trebuie să fie foarte atent cu posibilităţile de reacţii adverse. Normele de folosire a anestezicelor locale trebuie cunoscute în mod obligatoriu de întregul personal medical şi, în mod cu totul deosebit, de acei care le indică şi le administrează. Este necesar să se aprecieze corect riscul terapiei (fenomenele favorabile şi reacţiile adverse), pentru a se preveni accidentele grave, care pot surveni, atît din cauza necunoaşterii sau a subaprecierii normelor de administrare, cît şi din cauza concentraţiilor folosite.

Procaina sau *novocaina* este un anestezic de sinteză, cu activitate intensă, reversibilă, pentru anestezia de profunzime, de conducere şi de infiltraţie. Este o substanţă vasodilatatoare; este antispastică (mai ales asupra musculaturii tubului digestiv). Procaina produce uneori accidente grave, chiar mortale (în special la cei sensibilizaţi). După injectarea intravenoasă, în asemenea cazuri, pot să apară: confuzie, delir, agitaţie, paloare, hipotensiune, bradicardie, respiraţie superficială, cianoză, convulsii. Se poate produce moartea prin paralizie bulbară. Nu se administrează în insuficienţa hepatică şi renală gravă. Produsul românesc *(Clorhidrat de procaină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă de 1%, 2%, 4% şi 8% în fiole de 2 ml. Pentru infiltraţii se foloseşte soluţia 0,25—0,5%; pentru blocarea trunchiurilor nervoase — soluţia 1% sau 2%; pentru rahianestezie — soluţia 8%.

Pentru practica stomatologică, procaina este asociată cu adrenalina,

Scanned with OKEN Scanner

prezentată sub formă de soluţie apoasă injectabilă *(Clorhidrat de procaină cu adrenalină)*, în fiole de 2 ml.

Xilina sau *lidocaina* este unul dintre cele mai bune şi mai folosite anestezice locale. Soluţia de xilină poate fi bine sterilizată la cald, deoarece nu se descompune prin fierbere. Este activă, mai ales dacă este administrată parenteral. Poate fi administrată şi ca anestezic de suprafaţă. Privită comparativ cu procaina, efectul ei anestezic este dublu. Reacţiile adverse sînt asemănătoare cu ale procainei, numai la concentraţii mici (0,5%) ; dacă se folosesc concentraţii mari, frecvenţa reacţiilor adverse este mai mare, deoarece în aceste condiţii toxicitatea depăşeşte dublul sau triplul toxicităţii procainei (mai ales dacă organismul suferă şi de o insuficienţă hepatică).

Efectul anestezic al xilinei apare imediat şi durează 4—5 ore, în situaţia în care a fost folosită pentru infiltraţii, şi 60—90 de minute în rahianestezie. Supradozarea anesteziculuí declanşează reacţii adverse, ca : hipotensiune, transpiraţii, paloare, greţuri, vărsături, convulsii, deprimare respiratorie şi colaps. Poate să fie administrată, fără nici o teamă, persoanelor sensibilizate la procaină.

Produsul românesc *(Xilină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1%, 2% şi 4%, în fiole de 20 ml, 10 ml şi 5 ml pentru soluţia 1%, şi în fiole de 2 ml pentru celelalte concentraţii.

Pentru practica stomatologică, xilina este asociată cu adrenalina, prezentată sub formă de soluţie apoasă injectabilă *(Xilină cu adrenalină)*, în fiole de 2 ml.

Histamina şi antihistaminicele

Histamina

Histamina este o amină biogenă, care provine din surse endogene (prin decarboxilarea histidinei) sau exogene (din alimentele ingerate). În organism, este legată de heparina din granulele mastocitelor, de unde poate fi eliberată în cursul şocului anafilactic, al sindroamelor alergice, prin factori fizici (arsuri, traumatisme, iradieri), toxine, veninuri de şerpi, medicamente etc.

Folosirea histaminei în practica medicală este limitată. Produsul românesc *(Histamină)* este prezentat sub forma de soluţie apoasă injectabilă 0,1‰ (0,1 mg/ml) şi 1‰ (1 mg/ml), în fiole de 1 ml. Administrată parenteral este bine absorbită, difuzînd bine în toate ţesuturile organismului. Este metabolizată în ficat, intestin, plămîni şi rinichi, şi este eliminată pe cale renală. Pătrunsă sau eliberată în organism, peste valorile fiziologice, histamina desfăşoară următoarele acţiuni :

a) este un puternic stimulant al glandelor exocrine (de ex., stomac, pancreas) ; influenţează mai puţin secreţiile salivară, bronşică, lacrimală etc. ;

b) este dilatator capilar puternic şi spastic al arteriolelor, deoarece acţionează pe musculatura lor netedă ;

c) stimulează musculatura netedă din bronhii, tub digestiv, uter etc.

Efectele clinice ale histaminei sînt evidente : congestie puternică a tegumentelor, în special la faţă, creşterea temperaturii tegumentelor, edeme, dispnee, greţuri, vărsături, cefalee, scăderea tensiunii arteriale, uneori pînă la colaps. Este folosită în scop diagnostic, pentru explorarea funcţiei secretorii gastrice, cu care

Scanned with OKEN Scanner

ocazie se administrează subcutanat (10 micrograme/kilocorp).

Aceste noţiuni au fost expuse succint, în scopul înţelegerii mecanismului de acţiune a antihistaminicelor.

Antihistaminice

Aceste medicamente împiedică în mod selectiv, numai unele din acţiunile histaminei, intrînd în competiţie cu aceasta pentru receptorii histaminoergici ai celulelor efectoare. Antihistaminicele nu împiedică, în aceeaşi măsură, toate efectele histaminei ; influenţează sigur efectele histaminei asupra capilarului sanguin şi asupra musculaturii netede, dar nu influenţează activitatea glandelor exocrine (efectul de excitare a secreţiei gastrice).

Antihistaminicele mai au şi alte efecte, uneori considerate a fi utile, alteori interpretate ca reacţii adverse, de ex. prometazina *(Romergan)* are efecte tranchilizante şi hipnotice, motiv pentru care terapia ambulatorie cu acest medicament este interzisă, mai ales la cei care exercită o profesiune de mare atenţie. Astăzi, terapia cu prometazină cîştigă teren, fiind folosită ca preanestezic (pentru efectuarea de puncţii-biopsii) sau ca hipnotic.

Alteori, antihistaminicele produc reacţii adverse severe : tulburări digestive (greţuri, vărsături, diaree sau constipaţie), tulburări vizuale (de acomodare), uscăciunea mucoaselor, disurie, polakiurie etc.

Antihistaminicele sînt folosite în bolile alergice (urticarie, edem Quincke, boala serului, dermatite alergice, alergii medicamentoase) sau ca tratament simptomatic (afecţiuni pruriginoase, migrenă, astm bronşic). Pot fi folosite şi profilactic, cînd se administrează medicamente histaminoeliberatoare. Sînt contraindicate la bolnavii cu insuficienţă hepatică şi renală avansată.

Antihistaminicele se administrează pe cale orală şi numai în situaţii deosebite se administrează pe cale parenterală. Se absorb bine atît după administrare pe cale orală, cît şi parenterală. Efectul terapeutic apare după 15—30 de minute de la administrare, cu o durată de acţiune variabilă după felul produsului : scurtă (2—4 ore), medie (4—8 ore), sau lungă (8—12 ore).

Medicamentele antihistaminice sînt produse, în număr foarte mare, dar în practica medicală şi-au făcut proba numai cîteva (vezi p. 40 tabelul V).

Prometazina este un antihistaminic fenotiazinic. Produsul românesc *(Romergan)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,030 g sau sub formă de soluţie apoasă injectabilă 2,5% în fiole de 2 ml (0,050 g/fiolă). Efectul antihistaminic este intens şi prelungit (12 ore). Posedă şi alte efecte (hipnotic, antispastic, antiemetic). Reacţii adverse : somnolenţă, oboseală, diaree sau constipaţie, uscăciunea gurii, polakiurie, hiperexcitabilitate nervoasă. Indicaţiile au fost prezentate la generalităţile despre antihistaminice.

La adult, pe cale orală, doza este de 0,060—0,120 g (2—4 drajeuri)/zi ; pe cale parenterală (intramuscular profund), doza este de 0,050—0,100 g (1—2 fiole)/zi.

Administrarea prometazinei este bine să se facă numai în spital sub supraveghere medicală ; pentru a folosi efectul hipnotic, este bine ca o parte din medicament să fie administrat seara, înainte de culcare.

Feniramina este un antihistaminic cu durată medie de acţiune (4—6 ore) şi efect mediu. Produsul românesc *(Feniramin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,050 g şi de 0,010 g

Scanned with OKEN Scanner

și sub formă de soluție apoasă injectabilă 25‰, în fiole de 2 ml (0,050 g/fiolă). Există și comprimate cu acțiune prelungită *(Feniramin „R")* de 0,100 g. Tratamentul se începe cu doze mici, care sînt crescute în mod progresiv.

Cloropiramina este un antihistaminic cu durată medie de acțiune, dar cu efecte sedative foarte reduse. Produsul românesc *(Nilfan)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,025 g și sub formă de supozitoare de 0,010 g. Indicațiile sînt cele prezentate la generalitățile despre antihistaminice. Nu se administrează persoanelor a căror activitate necesită o coordonare psihomotorie. La adult, doza este de 0,025—0,075 g (1—3 drajeuri)/zi ; pe cale rectală, doza este de 0,030—0,060 g (3—6 supozitoare)/zi. La copilul peste 7 ani, doza este de 1—2 drajeuri/zi sau 2—3 supozitoare/zi.

Clorfenoxamina este un antihistaminic cu durată medie de acțiune. Produsul românesc *(Clorfenoxamină)* este prezentat în comprimate de 0,020 g. La adult, doza este de 0,020—0,040 g (1—2 comprimate), de 2—3 ori pe zi.

Clemastina (Tavegyl) este un antihistaminic cu durată relativ lungă de acțiune (6—8 ore) și cu efecte sedative foarte reduse. Este prezentat în comprimate de 0,001 g. La adult, doza este de 0,002 g, repartizată în 2 prize, dimineața și seara. În caz de nevoie și dacă starea clinică o impune, doza poate fi crescută pînă la 0,004 g/zi.

Din datele de farmacocinetică și farmacoterapie ale medicamentelor antihistaminice, reies unele concluzii, pe care medicul practician trebuie să le cunoască :

— antihistaminicele se administrează cu prudență, din cauza numeroaselor reacții adverse pe care le pot produce ;

— trebuie să se urmărească totdeauna răspunsul clinic al bolnavului, după ce tratamentul a fost instituit, deoarece există mari variații individuale ; trebuie să se țină seamă de durata de acțiune a medicamentului și de eventualele efecte sedative ;

— antihistaminicele cu efecte sedative vor fi administrate numai în spital, iar o parte din doza zilnică va fi administrată seara la culcare ;

— dacă în terapia bolnavului intră, pe lîngă antihistaminice, și medicamente sedative, dozele zilnice ale acestora din urmă vor fi reduse ;

— este bine ca antihistaminicele să fie administrate mai ales în scop profilactic și mai puțin ca medicație curativă ;

— antihistaminicele nu trebuie administrate persoanelor a căror profesiune impune atenție și concentrare deosebită.

Medicația aparatului cardiovascular

Tonicardiace

Medicamentele tonicardiace (digitalicele) cresc forța de contracție și randamentul cordului insuficient.

Prin *insuficiență cardiacă,* se înțelege incapacitatea ventriculului de a transporta sînge în cantități suficiente la țesuturi, locul unde au loc metabolismele, atît în stare de repaus, cît și în activitate. Suferința este în celula miocardică, care poate fi cauzată de leziuni anatomice ale valvulelor sau ale pericardului sau de tulburări prelungite și severe ale frecvenței ritmului cordului.

Cauzele declanșante, pe un cord latent insuficient, sînt numeroase :

Scanned with OKEN Scanner

embolia pulmonară (creşterea rapidă a presiunii în arterele pulmonare duce la insuficienţa ventriculului drept), infecţia (febra, tahicardia, hipoxia, creşterea nevoilor metabolice pot precipita o insuficienţă cardiacă), anemia (reducerea oxigenării, mai ales la ţesuturi, creşte şi activitatea cordului), tireotoxicoza (creşte posibilitatea de insuficienţă cardiacă, mai ales la cei cu leziuni cardiace), sarcina la gravide cu valvulopatii reumatismale duce cu repeziciune la insuficienţă cardiacă, aritmiile, endocardita bacteriană (prin febră, leziuni valvulare şi miocardice), excesele fizice, căldură sau umiditate mare (toate duc la insuficienţă cardiacă). La fel, un rol deosebit îl are hipertensiunea arterială sistemică.

Bolnavul este dispneic cu ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, astm cardiac, oboseală şi astenie. Obiectiv, se constată raluri pulmonare la baze, edem pulmonar, hepatomegalie congestivă etc.

Medicaţia tonicardiacă, în insuficienţa cardiacă, urmăreşte mai multe aspecte : să scadă munca inimii şi să crească concomitent capacitatea de lucru a miocardului.

Medicamentele digitalice au ca *acţiune principală* creşterea forţei de contracţie a miocardului insuficient, printr-o acţiune directă asupra lui (inotropism pozitiv), care are drept consecinţă imediată creşterea volumului-bătaie şi a debitului pe minut şi consecutiv o umplere mai eficientă a pompei cardiace. Consecutiv, se îmbunătăţeşte circulaţia în viscere (miocard, rinichi, plămîn, ficat). Staza scade foarte mult. Aceste efecte dinamice, extrem de favorabile, se fac fără mărirea corespunzătoare a consumului de oxigen, ceea ce este foarte important în insuficienţa cardiacă.

Tonicardiacele sînt bradicardizante prin diminuarea automatismului sinoatrial. Efectul este favorabil, deoarece lungeşte diastola în cursul procesului de compensare. Concomitent, scade presiunea venoasă centrală, factor care generează tahicardia din insuficienţa cardiacă. Scad conducerea atrioventriculară, crescînd perioada refractară a ţesutului de conducere (efect favorabil la bolnavii cu flutter şi fibrilaţie atrială). Tensiunea arterială este influenţată de tonicardiace, numai la bolnavul cu insuficienţă cardiacă, pe care îl compensează (creşte debitul cardiac şi suprimă vasoconstricţia reflexă). Concomitent cu ameliorarea circulaţiei generale, se înregistrează şi îmbunătăţirea circulaţiei renale, ceea ce explică în bună parte efectul diuretic (creşte filtrarea glomerulară ; mobilizează apa din ţesuturi şi scade hiperaldosteronismul secundar). Medicamentele tonicardiace sînt toxice, deoarece doza terapeutică maximă se apropie foarte mult de doza minimă toxică.

Fenomenele toxice (digestive, nervoase, tulburări de ritm cardiac) apar în următoarele situaţii : supradozare, digitalizare rapidă şi forţată, necunoaşterea produselor digitalice. În mod obişnuit, aceste tulburări se remit odată cu întreruperea tratamentului cu digitalice şi cu administrarea de potasiu. Tonicardiacele sînt medicamente majore în tratamentul insuficienţei cardiace acute (de ex. edemul pulmonar acut) şi în cel al insuficienţei cardiace cronice. Cantitatea totală de digitalice, care realizează compensarea, se numeşte prag de compensare, realizată de obicei prin doze mari (doze de atac). Apoi se continuă cu dozele de întreţinere, care nu sînt altceva decît înlocuirea

Scanned with OKEN Scanner

cantităţilor eliminate. Dacă se depăşesc dozele epurate zilnic, se ajunge la pragul de toxicitate.

În *terapia actuală*, se folosesc numeroase preparate ca :

a) Preparate din *Digitalis purpurea :* digitoxina şi pulberea de foi de digitala.

b) Preparate din *Digitalis lanata :* acetildigitoxina, digoxina şi lanatozid C.

c) Preparate din *Strophantus :* strofantina G şi strofantina K.

În acţiunea tonicardiacelor digitalice, nu există decît deosebiri cantitative şi nu calitative, din cauza însuşirilor farmacocinetice şi farmacoterapice.

Pulberea de foi de digitală este produsă în ţara noastră sub formă de comprimate *(Digitalis)*, care conţin 0,10 g, corespunzînd cu 0,1 mg digitoxină (5 picături din soluţia oficinală). Este iritantă pentru mucoasa gastrică (greţuri, vărsături), mai ales cînd se administrează rapid.

Digitoxina este produsă în ţara noastră sub formă de soluţie hidroalcoolică glicerinată pentru uz intern *(Digitalină)*, în flacoane de 10 ml, cu concentraţia 1‰ digitoxină cristalină (1 ml = 50 picături = 1 mg digitoxină). Se absoarbe din tubul digestiv 90% şi se leagă de proteine în proporţie de 96% ; timpul de înjumătăţire este de circa 7 zile.

Acetildigitoxina este produsă în ţara noastră *(Nidacil)*, sub formă de comprimate de 0,2 mg, sub formă de soluţie apoasă injectabilă în fiole de 2 ml (0,4 mg/fiolă), sub formă de soluţie pentru uz intern (1 ml = 35 picături = 0,5 ml) şi sub formă de supozitoare (0,5 mg/supozitor). Se absoarbe din tubul digestiv 80% şi se leagă bine de proteine. Se elimină zilnic în proporţie de 10%.

Desacetillanatozidul C (Cedilanide) se leagă de proteine în proporţie redusă, iar rata de eliminare zilnică este de 20%. Produsul românesc *(Deslanosid)* este prezentat sub formă de soluţie injectabilă 0,2‰, în fiole de 2 ml (0,4 mg/fiolă).

Digoxina se absoarbe între 60–70% din tubul digestiv. Se leagă în mică proporţie de proteinele plasmatice (30%) şi se elimină zilnic cam 20% din doza administrată. Produsul românesc *(Digoxin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,25 mg, sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 2 ml (0,50 mg/fiolă) şi sub formă de soluţie pentru uz intern cu 0,5 mg/ml (1 ml = 50 picături = 0,5 mg).

Lanatozidul C. Produsul românesc *(Lanatozid C)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,25 mg şi sub formă de soluţie pentru uz intern 0,1% (30 picături = 1 mg).

Strofantina G. Produsul românesc *(Strofantină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 0,25‰, în fiole de 1 ml (0,25 mg/fiolă), pentru adulţi, şi în fiole de 2 ml (0,125 mg/fiolă), pentru copii.

Strofantina K. Produsul românesc *(Castrosid)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 0,25‰ în fiole de 1 ml (0,25 mg/fiolă).

Tratamentul tonicardiac se face în mod obişnuit în două etape : una de început „de atac" şi alta de întreţinere.

Tratamentul de atac se efectuează cu produse care au acţiune rapidă, în special în insuficienţa ventriculară stîngă, în insuficienţa globală sau în aritmiile rapide. În acest scop, se foloseşte desacetillanatozidul C *(Deslanosid)*, pe cale intravenoasă, în doză de 0,8—1,6 mg, sau acetildigitoxina *(Nidacil)*, în doză de 1,2—

Scanned with OKEN Scanner

1,6 mg, pe cale intravenoasă, sau în doză de 1,6—2 mg, pe cale orală (comprimate de 0,2 mg), sau digitoxină *(Digitalină)*, în doză de 1,5—2 mg (50 picături = 0,001 g), pe cale orală.

Tratamentul de întreținere trebuie individualizat, în funcție de rata zilnică de eliminare și de inactivare a produsului. În general, dozele sînt : digitoxină 0,05—0,2 mg/zi ; pulbere de foi de digitală 0,05—0,20 g/zi.

În cursul tratamentului cu digitalice, sînt posibile variații mari individuale, ceea ce impune individualizarea tratamentului și supravegherea permanentă medicală. Vor fi înregistrate toate reacțiile adverse și modalitățile de corectare a lor.

Antiaritmice

Aritmiile sînt tulburări ale ritmului cardiac, care constau din scăderea sau creșterea numărului de bătăi ale cordului sau din tulburări de conducere a influxului cardiac (blocurile). Tulburările de ritm sînt înregistrate în clinică relativ frecvent ; uneori, sînt fie unica manifestare a unei boli grave, fie debutul acesteia. Ca regulă generală, prezența unei aritmii presupune un tratament de urgență.

Diagnosticul unei aritmii se face, în mod obișnuit, clinic și electrocardiografic. Tratamentul antiaritmic trebuie diferențiat și individualizat, deoarece aritmiile recunosc mecanisme de producere diferite. În sens unanim, se admite că pot fi considerate medicamente antiaritmice, numai acelea care lucrează cardioinhibitor și sînt eficace în aritmiile ectopice (fie în interesarea miocardului, fie prin scăderea activității vegetative β-adrenergice).

Antiaritmice cu acțiune asupra miocardului

Chinidina este prezentată sub formă de pulbere (sulfat) sau soluție pentru administrare parenterală (clorhidrat). Acțiunea ei se exercită prin deprimarea miocardului, care se traduce farmacoterapic prin : scăderea automatismului cardiac, încetinirea conducerii influxului nervos prin miocard și creșterea perioadei refractare efective. Chinidina deprimă forța de contracție a miocardului, mai ales după doze mari, deoarece împiedică pătrunderea ionilor de calciu, necesari pentru contracție. Chinidina se mînuiește cu greutate. Se absoarbe lent din tubul digestiv, dar complet, efectele terapeutice apărînd după aproximativ 2 ore. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 85% și este metabolizată în ficat, eliminarea făcîndu-se prin urină. Chinidina este folosită în fibrilația atrială de instalare recentă (fără ca inima să fie insuficientă), ca și în profilaxia aritmiilor paroxistice atriale sau ventriculare (mai ales postanastezice).

Se administrează, de obicei pe cale orală, în cașete de 0,2 g, după o prealabilă observare a sensibilității la chinidină. Doza zilnică și felul cum este administrat tratamentul depind de felul bolii care va fi tratată, de ex. : pentru defibrilare, se administrează cașete de 0,2 g, din 2 în 2 ore, pînă la doza totală de 2 g, în prima zi ; apoi, tratamentul se adaptează încă 5—6 zile sub control clinic și electrocardiografic. În caz de urgență, se administrează parenteral soluția de gluconat de chinidină, cîte 0,8 g în 100 ml glucoză soluție 5%, cîte 1 ml pe minut, sub controlul tensiunii arteriale și al electrocardiogramei.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se administrează niciodată chinidină în : endocardite bacteriene, cardită reumatismală, insuficienţă cardiacă, blocuri atrioventriculare sau blocuri de ramură, sarcină în ultimul trimestru (stimulează motilitatea uterină).

Lidocaina sau *xilina* este un antiaritmic cu acţiune directă asupra miocardului. Este indicată mai ales după medicaţia digitalică, în intervenţii chirurgicale pe cord, în infarctul de miocard şi în aritmiile care nu răspund la chinidină (vezi şi „Anestezice locale"). Nu se administrează în insuficienţa hepatică, deoarece pot să apară reacţii adverse severe. Ca medicament antiaritmic, se administrează lent pe cale intravenoasă, în doză de 1—2 mg/kilocorp. La nevoie, se perfuzează intravenos lent 500 mg/24 de ore, în soluţie de glucoză izotonă. Reacţiile adverse sînt frecvente : greţuri, vărsături, cefalee, agitaţie, dezorientare, somnolenţă, convulsii, hipotensiune arterială.

Produsul românesc *(Xilină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1%, 2% şi 4% în fiole de 20 ml, de 10 ml şi de 5 ml pentru soluţia 1%, şi în fiole de 2 ml pentru celelalte soluţii.

Fenitoina, medicament anticonvulsivant („vezi şi „Anticonvulsivante") posedă acţiuni antiaritmice, deprimînd automatismul cardiac prin reducerea perioadei refractare efective şi prin creşterea conducerii atrioventriculare.

Este folosită, ca tratament de urgenţă, în aritmiile ventriculare din intoxicaţia digitalică. Nu trebuie folosită în insuficienţa renală şi în hepatită acută, la hipertensivi şi în caz de intoleranţă la medicament. Pentru a obţine efectul antiaritmic se administrează intravenos cîte 0,1 g la fiecare 5 minute, pînă la doza maximă de 1 gram în 24 de ore sau 0,1 g la 6 ore interval. Determină numeroase reacţii adverse : greţuri, vărsături, cefalee, somnolenţă etc.

Antiaritmice blocante β-adrenergice

Propranololul este substanţa medicamentoasă care blochează receptorii beta-adrenergici, cea mai folosită (vezi şi „Sistemul nervos vegetativ"). Blochează în mod special efectele stimulative asupra cordului ale catecolaminelor şi, în mai mică măsură, influenţează şi miocardul. Creşte viteza de conducere atrioventriculară şi scade perioada refractară efectivă. Este folosit în aritmii, după intervenţii chirurgicale pe cord, în infecţii grave, în tireotoxicoză şi în tahiaritmiile digitalice. Pot să apară unele reacţii adverse : greţuri, vărsături, hipotensiune arterială, bradicardie. Influenţează negativ astmul bronşic şi influenţează în rău insuficienţa cardiacă.

Produsul românesc *(Propranolol)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g şi de 0,040 g şi sub formă de soluţie injectabilă, în fiole de 5 ml (0,005 g/fiolă).

Pentru efectul antiaritmic doza iniţială este de 0,010—0,030 g × 4/zi, putînd ajunge în 24 de ore pînă la o doză totală de 0,4 g/zi. În terapia de urgenţă, se administrează intravenos lent iniţial 1 mg (1 ml din fiolă) apoi 1 mg pe minut, pînă la cel mult 10 mg, sub controlul permanent al tensiunii arteriale şi al electrocardiogramei.

Scanned with OKEN Scanner

Vasoconstrictoare şi vasodilatatoare

Vasoconstrictoare

Medicamentele vasoconstrictoare (vasopresoare) reglează lumenul vascular, care depinde de mai mulţi factori : sistemul nervos central, sistemul nervos vegetativ şi fibrele musculare netede din peretele vascular. Substanţele folosite în scop vasoconstrictor acţionează asupra unuia din aceste lanţuri.

În terapia modernă, vasopresoarele sînt folosite limitat, dacă se au în vedere efectele favorabile obţinute şi posibilele reacţii adverse. Vor fi folosite, numai în caz de nevoie absolută şi numai atunci cînd nu există alte medicamente mai elective şi mai puţin nocive.

Vasopresoare cu acţiune pe centrii vasomotori. Denumite şi analeptice cardiorespiratorii, acestea stimulează concomitent şi centrii respiratori şi pe cei vasomotori bulbari.

Nicetamida acţionează mai ales asupra centrilor bulbari respiratori şi vasomotori bulbari, deprimaţi prin barbiturice, morfină etc. Se administrează în mod obişnuit pe cale parenterală (intravenos sau intramuscular), în cantitate de 5—15 ml (1,25—3,75 g substanţă activă). Este de importanţă deosebită să fie mînuită cu prudenţă, deoarece — dacă este supradozată — pot să apară efecte convulsivante sau chiar paralizia, prin epuizarea centrilor respiratorii şi vasomotorii bulbari.

Vasoconstrictoare cu acţiune pe sistemul nervos vegetativ. *Noradrenalina* este substanţă simpaticomimetică, vasoconstrictor puternic, care acţionează predominent pe arteriolă, ceea ce are ca rezultat creşterea rezistenţei periferice. Creşte forţa de contracţie a miocardului, fără să producă o creştere a debitului cardiac, datorată în special creşterii rezistenţei periferice (vezi şi „Substanţe cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ").

Produsul românesc *(Norartrinal)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 2‰ sau 4‰, în fiole de 1 ml.

Efedrina (vezi şi „Substanţe cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ") produce vasoconstricţie de durată lungă, comparativ cu alte vasopresoare folosite în practică. Poate fi folosită ca vasopresor în doză de 0,01—0,02 g pe cale subcutanată sau în perfuzii intravenoase, în situaţiile clinice în care prăbuşirea tensiunii arteriale ameninţă viaţa (de ex., în şocul infecţios endotoxinic, în hipotensiunea după rahianestezie etc.).

Produsul românesc *(Efedrină)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,050 g şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1% şi 5%, în fiole de 1 ml.

Isoprenalina (Novodrin) are acţiuni în special β-adrenargice şi este folosită ca bronhodilatator. Creşte forţa de contracţie a miocardului, crescînd minut-volumul, fapt care duce la creşterea tensiunii arteriale. Se administrează intravenos, 0,2 mg în 100 ml soluţie glucozată 5%. În caz de tahicardie peste 120—130 min., se impune reducerea ritmului perfuziei şi a dozei. Produsul românesc *(Izoprenalin)* este prezentat sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 1 ml, conţinînd 0,2 mg/ml.

Vasoconstrictoare cu acţiune pe musculatura netedă a vaselor. Sînt folosite mai ales pentru a restabili tonusul musculaturii netede vasculare ; reacţiile adverse sînt se-

Scanned with OKEN Scanner

vere şi relativ frecvente : accentuarea tulburărilor metabolice, aritmii cardiace grave, necroze locale severe prin ischemie etc.

Angiotensina, care stimulează probabil secreţia de aldosteron, posedă efecte vasoconstrictoare puternice, cu acţiune pe musculatura netedă, dar numai pe durata perfuziei (1 pînă la 10 mcg/minut). Pentru aceste argumente, este bine să fie folosită mai ales în tratamentul insuficienţei circulatorii acute. Este de 40 ori mai puternic vasoconstrictor decît noradrenalina. Are dezavantajul că reduce irigaţia coronariană, prin vasoconstricţie. Nu se administrează în colapsul cardiogen şi în cardiopatiile ischemice.

Ergotamina (Ergomet) are efecte vasopresoare în teritoriul cerebral, mezenteric, coronarian şi periferic.

Vasoconstrictoare cu acţiune locală. Nafazolina este un medicament cu acţiune simpaticomimetică, care se administrează în instilaţii nazale din soluţia 1‰ (de ex., în rinite), realizînd o descongestionare a mucoasei prin vasoconstricţia locală. Nu se utilizează sub vîrsta de 6 ani, deoarece produce deprimare centrală. Produsul românesc *(Rinofug)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă 1‰ pentru uz extern.

Adrenalina, asociată cu lidocaina, este folosită mai ales în practica stomatologică, pentru prelungirea duratei anesteziculuí (vezi „Anestezice locale").

Vasodilatatoare

În practica medicală curentă, vasodilataţia poate să fie realizată prin substanţe cu mecanisme de acţiune diferite şi la niveluri la fel de diferite.

Sistemul nervos central este locul unde acţionează hipotensoare de tipul reserpinei sau barbituricele ; la sinapsele ganglionilor vegetativi, acţionează deconectantele neuroganglionare. Alte substanţe vasodilatatoare acţionează prin producerea de modificări ale metabolismului (de ex. metildopa, inhibitori ai monoaminooxidozei), iar alte vasodilatatoare acţionează prin acţiune directă asupra muşchiului neted al vasului (de ex. papaverina, derivaţii xantinici, nitriţii). Din punct de vedere farmacoterapic, mai există o particularitate, care trebuie să fie în atenţia medicului practician : unele medicamente vasodilatatoare acţionează asupra întregului pat vascular, în timp ce altele acţionează selectiv numai asupra anumitor teritorii vasculare.

Pentru necesităţi farmacoterapice şi cît mai apropiate de scopul clinic, substanţele vasodilatatoare vor fi împărţite în următoarele categorii : coronarodilatatoare, vasodilatatoare periferice şi antihipertensive.

Coronarodilatatoare. Această grupă de medicamente include şi pe acelea folosite în tratamentul cardiopatiei ischemice, în tratamentul şi profilaxia acceselor anginoase şi ca tratament coronarodilatator de fond. Pentru a obţine un efect terapeutic este necesar ca integritatea coronarelor să fie cît de cît păstrată, deoarece efectele vasodilatatoare sînt practic absente, dacă vasele coronare sînt foarte sclerozate. Valoarea terapeutică a acestor medicamente constă în profilaxia crizei anginoase, ca şi pentru un metabolism miocardic mai bun.

În ceea ce priveşte rapiditatea cu care apare efectul, trebuie să fie luat în considerare timpul de latenţă al coronarodilatatoarelor : unele acţionează rapid şi sînt utile şi deosebit

Scanned with OKEN Scanner

de eficace pentru terapia crizei anginoase, în timp ce medicamentele care acţionează lent sînt folosite în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice.

Nitroglicerina este principalul medicament de elecţie al crizei anginoase. Acţionează după o perioadă de latenţă foarte scurtă. În condiţiile administrării perlinguale, se absoarbe repede din mucoasa bucală, acţiunea începînd după 2 minute şi durînd aproximativ 30 de minute. Este repede metabolizată în ficat. Acţionează în special pe musculatura postarteriolară şi, mai ales, pe aceea din 1/2 superioară a corpului. Concomitent cu acţiunea asupra patului vascular, este şi un relaxant bun al musculaturii bronhice în stare de spasm, al spasmului căilor biliare (şi test de diagnostic), al tubului digestiv şi al vezicii urinare (aici efectele sînt mai slabe).

În cazul anginei de piept, efectul favorabil al nitroglicerinei se explică prin : scăderea rezistenţei periferice, scăderea întoarcerii venoase şi reducerea nevoii de oxigen a miocardului, ca şi prin diminuarea muncii cordului, ca urmare a scăderii rezistenţei periferice şi a presiunii arteriale pulmonare.

Produce numeroase reacţii adverse : cefalee, prin vasodilataţie meningiană şi cerebrală ; creşterea presiunii intraoculare (contraindicată la glaucomatoşi). În caz de supradozare, produce methemoglobină. După administrări îndelungate (peste 2—3 săptămîni), se pot observa fenomene de sensibilizare, care dispar după întreruperea tratamentului în 2—3 săptămîni.

Este contraindicată în : infarct acut de miocard, glaucom ; insuficienţă cardiacă, hipertensiune intracraniană, accidente vasculare cerebrale.

Produsul românesc *(Nitroglicerină)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,5 mg pentru administrare sublinguală, sub formă de soluţie alcoolică 1% pentru administrare sublinguală, şi sub formă de comprimate cu acţiune prelungită *(Nitroglicerină „R")* de 2,5 mg, pentru administrare orală. Se administrează sub formă de comprimate perlingual ; poate fi repetată la 30 de minute.

Nitritul de amil (Amylium nitrosum) este un alt medicament deosebit pentru tratamentul accesului anginos, cu aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi ale nitroglicerinei. Este prezentat în fiole care conţin 0,15 g substanţă activă pe ml. Efectul terapeutic este instantaneu, în 10—15 secunde, dar durata de acţiune este mult mai scurtă (10 minute). Se inhalează 2—3 picături, puse pe o batistă. Pentru a se evita scăderea brutală a tensiunii arteriale, bolnavul trebuie să fie aşezat în clinostatism.

Pentaeritril tetranitratul (Pentalong) este prezentat în comprimate, care conţin 0,020 g. În comparaţie cu nitroglicerina, efectul lui vasodilatator este mai slab, foarte probabil din cauza unei slabe absorbţii intestinale. Medicamentul este folosit în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice, doza zilnică pentru adult fiind de 1—3 comprimate.

Prenilamina este un vasodilatator cu acţiune predominant cerebrală şi coronariană. Scade uşor tensiunea arterială ; este slab sedativ şi reduce cantitatea de catecolamine din miocard. Este indicat în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice şi în special la nevrotici şi anxioşi, deoarece are şi efect sedativ. Nu se va administra în : accese anginoase, hipotensiune arterială accentuată, tulburări de conducere atrioventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

Produsul românesc *(Agozol)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,015 g, sub formă de capsule de 0,060 g şi sub formă de supozitoare de 0,050 g. Doza, la adult, este de 2—3 capsule/zi, continuat apoi cu 3—4 drajeuri/zi, pentru întreţinere. Reacţiile adverse sînt rare : greţuri, dureri abdominale, constipaţie, iar după doze excesiv de mari, tabloul clinic este dominat de astenie.

Substanţele din grupa cromoflavonelor (Spasmocromona) au o acţiune vasodilatatoare slabă, dar de durată mai lungă în comparaţie cu nitroglicerina.

Carbocromena (Intensain, Intencordin) este un medicament vasodilatator, care se acumulează în peretele vaselor şi creşte apreciabil circulaţia în zonele ischemiate.

Produsul românesc *(Carbocromen)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,075 g. Este folosit ca tratament de fond în cardiopatia ischemică, la bolnavii cu tulburări de ritm cardiac sau la cei cu insuficienţă cardiacă. La adult, doza iniţială este de 6—8 drajeuri/zi (0,450—0,600 g) ; după 6—7 zile de tratament, intensiv, doza se scade la 3-4 drajeuri/zi (0,225-0,300 g). La nevoie, se utilizează produsul pentru administrare lentă intravenoasă (Intensain), prezentat sub formă de pulbere pentru preparare de soluţie injectabilă în fiole.

Dipiridamolul are proprietăţi coronarodilatatoare mai slabe, dar influenţează în mod favorabil metabolismul energetic al miocardului. Posedă şi importanta proprietate de a împiedica agregarea trombocitelor (mult folosit în chirurgia cardiacă), pentru profilaxia accidentelor embolice. Produsul românesc *(Persantin)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,025 g. Este indicat, în mod principal, în cardiopatia ischemică, mai ales în tratamentul de fond, decît al accesele lor. Doza la adult este de 3—6 drajeuri/zi (0,075—0,150 g). În cazuri speciale se utilizează produsul pentru administrare lentă intravenoasă (Persantin), prezentat sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 2 ml.

Vasodilatatoare periferice. Aceste medicamente vasodilatatoare au efecte îndeosebi în teritoriul vascular periferic şi cutanat. Observaţia clinică arată că efectul lor terapeutic este mai evident cînd patul vascular este spastic (de ex., boala Raynaud, acrocianoza, spasm reflex după ocluzia arterială acută). Vasodilataţia este foarte slabă, aproape imperceptibilă în terapia sindromului de ischemie periferică aterosclerotică, cînd rigiditatea vaselor este deja constituită.

Grupele principale de vasodilatatoare periferice sînt :

a) *Blocante ale receptorilor α-adrenergici* (deprimă controlul vasomotor simpatic) :

Tolazolina este un derivat imidazolinic, bun vasodilatator, cu acţiune pe arteriole şi capilare, prin blocarea receptorilor α-adrenergici şi relaxarea musculaturii netede. Este folosit ca tratament adjuvant în bolile vasculare periferice (de ex., Raynaud, acrocianoză, trombangeită obliterantă, sindroame de ischemie periferică). Nu se administrează în nici un caz în : cardiopatia ischemică, hipertensiune arterială malignă, ulcer gastroduodenal, tumori cerebrale, graviditate.

Produsul românesc *(Tolazolin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,025 g şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă în fiole de 1 ml (10 mg/fiola). Doza, la adult, este de 3—4 comprimate/zi (0,075—0,100 g). Este bine ca tratamentul oral să se înceapă prin tatonare cu 1/4—1/2

Scanned with OKEN Scanner

comprimate/zi. Poate fi folosită şi calea intramusculară sau intravenoasă, cu doze de 0,010—0,040 g.

Complexul ergotoxinic, care rezultă din hidrogenarea alcaloizilor de secară cornută, intră în compoziţia unui produs (Hydergine, Redergin, Dh-Ergotoxin), cu efecte vasodilatatoare prin blocarea receptorilor α-adrenergici, şi inhibitor central şi direct asupra musculaturii netede. Este prezentat sub formă de soluţie de 0,1%, din care se administrează pe cale orală între 10—40 de picături de 3 ori pe zi, de preferat după mese ; alteori, se administrează parenteral (intramuscular, subcutanat), 1—2 fiole/zi (1 fiolă conţine 0,030 g amestec de ergocornină, ergocristină şi ergocriptină).

b) *Stimulante ale receptorilor β-adrenergici :*

Bametanul (Butedrin, Vasculat) are o acţiune vasculară predominant periferică, prin stimularea receptorilor β-adrenergici. Este folosit în special în sindroame de ischemie arterială periferică, sub formă de comprimate de 0,025 g sau sub formă de fiole pentru administrare intramusculară de 0,050 g. Doza, la adult, este de 4 comprimate/zi, la intervale de timp egale, sau o fiolă intramuscular, care poate fi repetată peste 4 ore.

c) *Substanţe cu acţiune directă pe musculatura netedă vasculară :*

Papaverina este alcaloidul isochinoleinic din opiu, care produce vasodilataţie periferică, coronariană, cerebrală şi pulmonară, mai ales cînd în aceste teritorii există spasm vascular. Dozele mari au efecte de deprimare asupra conducerii atrioventriculare şi automatismului miocardic. Este şi un medicament antispastic extrem de valoros, prin acţiune directă asupra musculaturii netede din bronhii, rinichi, căi biliare etc. Papaverina este un adjuvant de bună calitate, ca antispastic, în : colici renală, biliară, intestinală, astm bronşic. Uneori, este folosită cu rezultate demne de a fi luate în considerare, pentru combaterea spasmului vascular reflex din cadrul emboliei arteriale periferice sau pulmonare.

Produsul românesc *(Papaverină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 4% în fiole de 1 ml (0,04 g/fiolă). Doza, la adult, este de 1—3 fiole/zi. Se administrează subcutanat şi intramuscular ; excepţional, se poate injecta intravenos lent, dar cu deosebită prudenţă, deoarece poate declanşa o puternică hipotensiune, deprimare respiratorie şi aritmii cardiace.

Amida acidului nicotinic sau *nicotinamida* produce vasodilataţie periferică (cutanat, cerebral, retinian, coronarian şi renal). Produsul românesc *(Vitamina PP)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,100 g şi sub formă de soluţie injectabilă 3% (fiole 1 ml) şi 5% (fiole de 5 ml). Doza, la adult, este de 0,100—0,300 g (1—3 comprimate)/zi, pe cale orală, după mesele principale, sau intravenos lent în doză de 0,060—0,100 g (2—3 fiole)/zi, în sindromul Ménière, în spasme vasculare periferice, în tratamentul cefaleei sau a unor migrene. Prezintă reacţii adverse : prurit, ameţeli şi uneori lipotimie.

Xantinol-nicotinatul (Complamin, Sadamin) are aceeaşi valoare de vasodilatator ca şi nicotinamida, dar cu deosebirea, importantă de altfel, că efectul se instalează lent şi este de durată lungă. Pentru aceste efecte vasodilatatoare favorabile se foloseşte în insuficienţa circulaţiei arteriale periferice sau cerebrale. Se pare că vasodilataţia este mai evidentă în jumătatea superioară a corpului. Nu

Scanned with OKEN Scanner

se administrează sub nici o formă în : insuficienţa cardiacă, ulcerul gastroduodenal şi în asociere cu deconectantele neuroganglionare.

Terapia se începe cu doze mari, tratament de atac, în perioade de 10 zile cu 2 zile pauză, timp de 3 luni. Este prezentat sub formă de comprimate de 0,150 g. Doza, la adult, este de 1/2 de comprimat de 3 ori pe zi ; alteori, poate fi administrat parenteral, în fiole de 2 ml de 0,300 g sau în fiole de 10 ml, care conţin 1,5 g substanţă activă. Se continuă apoi cu un tratament de întreţinere, pentru 45 de zile, cu 5 zile pauză, timp de mai multe luni (doza zilnică în această perioadă este de 1—3 comprimate, la intervale de timp egale).

Pentifilina şi *acidul nicotinic* sînt asociate într-un produs (Cosaldon-retard), prezentat sub formă de drajeuri, cu acţiune vasodilatatoare, mai ales datorată acidului nicotinic. Este bine suportat de bolnavii cu leziuni cerebrovasculare cronice, iar efectul este durabil.

Kalicreina (Padutin-depôt) este o enzimă proteolitică, cu acţiune vasodilatatoare prelungită, care acţionează prin formarea de kinine vasodilatatoare. Creşte circulaţia în masele musculare, miocard şi creier. Este folosită în tulburările circulatorii arteriale periferice şi este contraindicată în hipertensiunea intracraniană, cu accidente vasculare recente sau în insuficienţa cardiacă. Produce numeroase reacţii adverse : ameţeli, palpitaţii, congestia feţei, erupţii alergice şi, după doze mari, prăbuşiri tensionale de lungă durată.

Antihipertensive

Boala hipertensivă este sindromul clinic în care valorile tensionale cresc peste cele normale, fie că nu există o cauză evidentă (hipertensiune esenţială sau primară), fie că există cauze organice (hipertensiune secundară). Astăzi, se apreciază că dacă un bolnav în clinostatism are o tensiune arterială de 160/95 mm Hg, poate fi socotit hipertensiv.

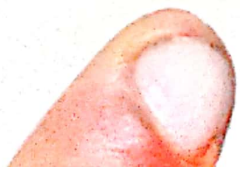
Etiologia bolii hipertensive este deosebit de complexă. Dar, ceea ce este important pentru medicul curant, este faptul că boala evoluează în mai multe stadii, care trebuie recunoscute în timp util.

— *Stadiul I :* boala este asimptomatică ; tensiunea arterială are valori oscilante, iar aparatul cardiovascular nu arată semne de suferinţă ;

— *Stadiul al II-lea :* tensiunea arterială prezintă valori constant crescute, cu hipertrofie ventriculară stîngă, dar fără alte leziuni organice ;

— *Stadiul al III-lea :* apar leziuni organice şi complicaţii. Sînt o sumă de semne de prognostic nefavorabil pentru evoluţia bolii hipertensive : vîrsta tînără, sexul masculin, presiune diastolică peste 11,5 cm Hg, cardiomegalie importantă, modificări de ECG de tip ischemic sau încărcare ventriculară stîngă, insuficienţă cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, alterări ale funcţiei renale, hemoragii retiniene şi exsudative, edem papilar. Majoritatea medicamentelor antihipertensive sînt vasodilatatoare (scad rezistenţa vasculară periferică crescută) prin acţiune directă asupra fibrei musculare netede şi prin scăderea activităţii simpaticului. Această medicaţie, de valoare terapeutică reală, capabilă să aducă valorile tensionale cît mai apropiate de cele normale, trebuie să fie individualizată şi diferenţiată.

Reserpina este un alcaloid extras din *Rauwolfia serpentina,* care produce hipotensiune atît sistolică, cît şi diastolică, sedativ central şi bradicar-



Scanned with OKEN Scanner

dizant. Hipotensiunea se datorește foarte probabil deprimării unor formații simpatice centrale și paralizării unor terminații simpatice periferice. După administrarea orală, urmează o perioadă de latență (probabil pînă la epuizarea depozitelor granulare de noradrenalină) de cîteva săptămîni, și efectul se menține încă 3—6 săptămîni după terminarea tratamentului. Produsul românesc *(Hiposerpil)* este prezentat sub forma de comprimate de 0,25 mg. Doza, la adult, este de 0,50—1 mg (2—4 comprimate), repartizată în 2—4 prize. Este bine ca tratamentul să fie început cu doze mici, pentru a testa sensibilitatea la medicament, după care dozele vor fi crescute progresiv, în raport cu toleranța bolnavului și de răspunsul terapeutic. Tratamentul de susținere se face cu doza eficientă cea mai mică. Reserpina este folosită pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare, în asociere cu alte hipotensoare și în mod obligatoriu cu diuretice. Nu se administrează în : boala ulceroasă, boli gastrointestinale acute sau cronice, stări depresive, epilepsie. Se pot produce numeroase reacții adverse : congestia feței, a mucoaselor nazale și conjunctivale, grețuri, colici abdominale, diaree, tulburări psihice (amețeli, deprimare psihică, greutate în membre și scăderea puterii de concentrare).

Clonidina are un efect antihipertensiv relativ slab. Efectul apare în cîteva minute și durează cam 6 ore. Dacă se administrează parenteral, tensiunea arterială crescută scade relativ bine. Se crede că mecanismul ei de acțiune ar consta în deprimarea simpaticului periferic. Produsul românesc *(Clonidină)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,075 mg. Doza inițială, la adult, este de 3—4 comprimate/zi, crescînd apoi doza la 4—5 zile, pînă se obține efectul dorit. Se recomandă să fie asociată obligatoriu cu diuretice și cu alte hipertensive. Reacțiile adverse cele mai frecvent înregistrate sînt : somnolență, sedare, constipație (mai rar), greață, anorexie, hipotensiune ortostatică excesivă. Nu se administrează la cei cu ateroscleroză cerebrală avansată și la cei cu insuficiență renală.

Metildopa este un hipotensor, cu acțiune mai evidentă la bolnavii hipertensivi, determinată de inhibarea dopadecarboxilazei, enzimă care catalizează transformarea dioxifenilalaninei în dopamină, ceea ce duce la scăderea în formarea noradrenalinei, prin formarea unei căi false metabolice și eliberarea unui fals mediator chimic, mult mai slab decît noradrenalina.

În mod obișnuit, metildopa este bine suportată, iar efectul hipotensor este superior celui dat de reserpină. Este folosită în formele medii și severe de hipertensiune arterială. Produsul utilizat în țara noastră (Dopegyt) este prezentat sub formă de comprimate de 0,250 g. Doza inițială, la adult, este de 3 comprimate/zi, în 3 prize, la intervale de timp egale, de preferat după mese. Sînt situații clinice cînd doza eficace poate varia între 0,500—2 g/zi. Poate da unele reacții adverse, ca : somnolență, uscăciunea gurii, stare depresivă, scăderea potenței sexuale, retenție de apă și uneori febră medicamentoasă. Nu se administrează bolnavilor cu afecțiuni hepatice.

Guanetidina este un medicament hipotensor, cu acțiune puternică, datorată paralizării fibrelor simpatice și deci inhibării influxului simpatic postganglionar. La hipertensivi, guanetidina scade debitul cardiac și implicit și tensiunea arterială ; scăderea

Scanned with OKEN Scanner

debitului cardiac se datorește scăderii întoarcerii venoase, din cauza acumulării sîngelui în periferie, prin dilatația venelor mici. Are neajunsul că prin scăderea marcată a presiunii arteriale, reduce perfuzarea cu sînge a țesuturilor (lipotimie la cei cu ateroscleroză). Este folosită în formele medii și severe de hipertensiune arterială, asociată în mod obișnuit cu medicamente diuretice sau cu alte hipotensoare.

Produsul românesc *(Guanetidină)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g. Tratamentul va fi întotdeauna individualizat. De obicei, doza inițială este de 1 comprimat (0,010 g)/zi ; se crește apoi treptat tot cu cîte 1 comprimat la 2—3 zile, pînă se ajunge de doza de 0,030—0,060 g (3—6 comprimate)/zi. Apoi, terapia se continuă cu un tratament de întreținere de 0,010—0,020 g/zi. Nu se administrează niciodată în : hipertensiune arterială paroxistică, ateroscleroză, accidente vasculare cerebrale, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă și renală, depresie psihică. Poate produce reacții adverse, ca : hipotensiune ortostatică importantă, diaree, oboseală musculară, retenție de apă și fenomene de depresie nervoasă.

Dihidralazina este un antihipertensiv cu acțiune lentă (6—8 ore), acțiune care se instalează după 1—2 ore de la ingerare. Acțiunea se explică prin scăderea rezistenței periferice totale și unei ușoare ameliorări a circulației renale. Aceste efecte sînt posibile, prin deprimarea centrilor vasomotori, printr-o acțiune directă pe musculatura netedă vasculară și prin potențarea vasodilatației (efecte β-adrenergice). Este folosită în formele medii și ușoare de hipertensiune arterială, forme care în mod normal nu răspund bine la tratamentul cu reserpină. Se absoarbe repede din intestin, dar le fel de repede este metabolizată în ficat.

Produsul românesc *(Hipopresol)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,025 g. Doza, la adult, este de 0,050—0,100 g (2—4 drajeuri), administrate după masă. Se începe cu o doză mică (1 tabletă), apoi se crește progresiv pînă la efectul dorit și se reduce treptat, pînă se stabilește doza de întreținere (în funcție de reactivitatea bolnavului). Reacțiile adverse sînt frecvente : tulburări neuropsihice (amețeli, parestezii, tremurături, sedare), tahicardie, palpitații, grețuri, vărsături, constipație, erupții și edeme (toate dispar după întreruperea tratamentului). După tratamente îndelungate și cu doze mari, pot fi induse tablouri clinice de lupus eritematos diseminat.

Dihidralazina este asociată cu *reserpina* într-un produs românesc *(Hipazin)*, prezentat sub formă de comprimate, care conțin 0,1 mg reserpină și 10 mg dihidralazină. Această asociere realizează un hipotensor cu acțiune lentă, de durată lungă și cu efecte sedative centrale. Este indicat în formele medii de hipertensiune arterială. Doza, la adult, este de 1/2—1 comprimat, de 2—3 ori pe zi, administrat de obicei după masă.

Diureticele (vezi „Diuretice“) sînt medicamente indispensabile în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Medicația bolilor de sînge

Medicația bolilor de sînge este foarte complexă și include : medicația antianemică, medicația hemostatică și coagulantă, medicația anticoagulantă, medicația substitutivă a masei circulante ; substanțe fibrinolitice,

Scanned with OKEN Scanner

substanţe antifibrinolitice, substanţe stimulante ale leucopoiezei, substanţe inhibitorii ale eritropoiezei.

Medicaţia antianemică

Anemia, scăderea globulelor roşii sau/şi a cantităţii de hemoglobină sub valorile normale, este un sindrom care poate avea numeroase cauze : pierderi de sînge sau producere insuficientă de hematii sau de hemoglobină, pierderi care pot fi determinate de numeroşi factori. În general, medicaţia antianemică se adresează substituirii factorilor în care organismul este deficitar : aport insuficient, absorbţie redusă sau nulă, nevoi crescute şi, în mod cu totul deosebit, pierderi importante de sînge.

Preparate de fier. Fierul are un rol metabolic important, deoarece intervine în sinteza hemoglobinei, în respiraţia celulară şi în procesele trofice ale ţesuturilor. Organismul uman posedă cam 5—6 g de fier în depozite. Absorbţia intestinală a fierului la un om normal este de 1—2 mg/zi, cu toate că în raţia alimentară există între 20—25 mg. Absorbţia fierului din tubul digestiv, condiţionată de prezenţa acidului clorhidric sau a acidului ascorbic, se face sub formă de ioni feroşi. În sînge, fierul este transportat de o globulină (transferina sau siderofilina) şi transportat spre locurile unde va fi depozitat (sistemul reticuloendotelial din splină, ficat), unde este depus sub formă de complexe cu proteine. În cazul unei anemii feriprive, fierul este folosit în primul rînd pentru formarea de hemoglobină (cam 0,2—0,3 g la 100 ml sînge/zi), iar pentru fiecare gram de hemoglobină sînt necesare 150 mg fier şi numai surplusul este stocat în depozitele de mai sus.

Anemiile feriprive pot să apară în următoarele situaţii : aport insuficient, nevoi crescute, absorbţie digestivă insuficientă, pierderi crescute, folosirea defectuoasă în economia generală. De departe, cauza principală o constituie hemoragiile mari sau mici, dar repetate, care au ca urmare pierderi continue de hemoglobină. Pierderile mari de sînge se datoresc în general sîngerărilor din : boala ulceroasă, polipoza intestinală, menometroragiile, neoplasme etc.

Corectarea acestor anemii este posibilă numai pe două căi : suprimarea cauzei care a produs hemoragia, precum şi corectarea deficitului de fier.

Preparatele de fier sînt numeroase, efectele lor favorabile sau reacţiile adverse depind de conţinutul în fier al produsului, de forma fierului (feros sau feric ; fier organic sau fier anorganic), ca şi de posibilităţile digestive ale organismului de a absorbi fierul.

Fierul poate fi administrat pe cale digestivă sau pe cale parenterală, sub formă de compuşi organici sau anorganici. Compuşii organici au particularitatea că sînt mai bine toleraţi, în timp ce compuşii anorganici aduc un aport mai mare de fier. Calea cea mai comodă, de altfel cea naturală, pentru absorbţia fierului este calea digestivă, cu condiţia să nu existe tulburări digestive, lipsa de cooperare a bolnavului sau intoleranţa la fier, precum şi nevoi foarte mari de fier, care nu pot fi absorbite suficient pe cale digestivă. Calea parenterală, utilă în anumite situaţii, are unele dezavantaje : pericol permanent de supradozare şi reacţii adverse destul de frecvente (de ex., dureri la locul injecţiei, cefalee, febră, tulburări digestive etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Înainte de a se începe un tratament cu preparate de fier, este bine să se facă calculul necesarului de fier al bolnavului. Pe de altă parte, pentru refacerea completă a depozitelor de fier ale organismului, este nevoie ca tratamentul să fie continuat încă 3—4 luni de zile, după ce s-au normalizat valorile hemoglobinei.

Preparate de fier pentru administrare orală :

Glutamatul feros produs în țara noastră *(Glubifer)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,100 g, care conțin fier cam 20%. Doza, la adult, este de 3 drajeuri/zi ; la copil, doza este de 1—2 drajeuri/zi, în general după mese. Produsul este în general bine suportat digestiv.

Fumaratul feros (Ferronat) este prezentat ca suspensie. Este bine tolerată și se absoarbe ușor din tubul digestiv. Doza, la adult, este de 2 linguriță de 3 ori pe zi, după mese. Are un gust și miros plăcut, fapt pentru care este bine primit și de copil. Doza, la sugari și la copilul sub 2 ani, este de 1 linguriță pe zi (1 linguriță de 5 ml conține 0,15 g fumarat feros, care are 0,05 g fier). Reacțiile adverse sînt rare.

Un preparat românesc sub formă de sirop *(Neoanemovit)* conține fier gluconat, cupru și cobalt clorat. Este bine tolerat. Se administrează 2—3 linguriță/zi, la adult, și 1—2 linguriță, la copilul mai mare de 2 ani. Uneori, poate produce grețuri, diaree, constipație.

Preparate de fier pentru administrare parenterală (conțin fier neionizabil, care nu precipită cu proteinele) :

Fierul polimaltozat administrat parenteral se absoarbe bine ; în organism se scindează în maltoză, care se metabolizează și hidroxid feric, din care o parte este ionizat, devenind fier funcțional, iar cealaltă parte este depozitat în ficat, splină, măduvă hematogenă. Acest fel de produse sînt indicate cînd calea digestivă nu este abordabilă (de ex., tulburări gastrointestinale acute, intoleranță digestivă, tulburări de resorbție) sau bolnavul nu cooperează și mai ales cînd pierderile organismului în fier sînt foarte mari.

Produsul românesc *(Fier polimaltozat)* este prezentat ca soluție injectabilă intramuscular 5% de hidroxid feric polimaltozat (fier-dextrin) în fiole de 2 ml (0,100 g fier trivalent/fiolă). Doza, la adult, este de 1 fiolă administrată intramuscular, la 2—3 zile interval ; la copil, doza este de 1/4 fiolă în aceleași condiții.

Pentru administrarea preparatelor de fier, se recomandă respectarea anumitor norme :

— să fie administrat, obișnuit, pe cale digestivă, după mesele principale ;

— administrarea orală poate fi asociată cu vitamina C, pentru a ajuta ionizarea fierului și a ușura în acest fel absorbția lui ;

— se pot administra uneori laxative, pentru a combate constipația ;

— calea parenterală trebuie rezervată numai bolnavilor la care calea orală nu este accesibilă, precum și pentru tratamentul anemiilor feriprive, cu tablou clinic foarte sever.

Ciancobalamina, extracte hepatice, acid folic. *Ciancobalamina* sau *vitamina* B_{12} are un rol important în sinteza nucleoproteinelor. Deficitul de vitamină B_{12} produce perturbări în maturarea globulelor roșii, realizînd anemia megaloblastică. Carența de vitamina B_{12} este posibilă numai în tulburările ei de absorbție (de ex., tulburări gastrointestinale cronice, ileită regională, re-

Scanned with OKEN Scanner

zecţii întinse ale intestinului subţire, secreţie insuficientă de factor intrinsec din mucoasa gastrică, anemie Biermer). În practică, vitamina B_{12} se foloseşte în anemia Biermer şi în alte anemii megaloblastice, determinate de carenţă de vitamină B_{12}.

Produsul românesc *(Vitamina B_{12})* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă, în fiole de 1 ml (50 mcg şi 1 000 mcg pe fiolă). Se administrează intramuscular. Doza zilnică variază cu felul bolii, de ex., în anemia pernicioasă, doza totală de vitamină B_{12}, pentru a se obţine remisiunea este de 5 000 mcg. Tratamentul se începe cu o doză zilnică de 100 mcg, timp de cîteva săptămîni, după care se administrează 100—200 mcg la 1—2 săptămîni, şi în final 100 mcg lunar. Tratamentul acestei boli se va face toată viaţa.

Extractele hepatice (Rovitrat, Neohepar) sînt standardizate, în raport cu concentraţia lor în vitamina B_{12}. Nu sînt superioare vitaminei B_{12} şi sînt alergizante.

Acidul folic sau *acidul pteroilmonoglutamic* este implicat în procesul de maturare a hematiilor, prin intervenţia în metabolismul nucleoproteinelor. Ajunge în organism prin alimente, nevoia zilnică fiind de 50 mcg. Carenţa de acid folic survine la alcoolici, bătrîni sau în timpul sarcinii. Deficitul de acid folic se poate instala mult mai repede decît deficitul în vitamina B_{12}, deoarece depozitele de vitamină B_{12} se epuizează în 1—3 luni. Nu se administrează niciodată acid folic bolnavilor neoplazici sau în vîrstă şi nici în asociere cu sulfamidele sau cu aminopterina, substanţe care se comportă ca antimetabolit.

Produsul românesc *(Acid folic)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,005 g. Doza zilnică, la adult, este de 2—4 drajeuri (0,010—0,020 g), doza de întreţinere este de 1/2 drajeu. Reacţiile adverse, cele mai des întîlnite, sînt cele alergice, dar şi acestea apar rareori.

Medicaţia hemostatică şi coagulantă

Hemostaza este oprirea hemoragiei, oprire care poate fi spontană sau terapeutică (chirurgicală sau medicamentoasă).

Tulburările de hemostază, întîlnite în practica medicală, recunosc o etiologie şi o patogenie deosebit de complexe şi variate. Cunoaşterea patogeniei hemostazei este importantă, deoarece pe aceasta se axează o terapie specifică şi eficientă.

Tulburările de hemostază se datoresc unor factori deficitari şi anume :

1) factori plasmatici (lipsa sau insuficienţa unor factori plasmatici ai coagulării) ;

2) factori trombocitari (scăderea numărului sau modificarea calităţii trombocitelor) ;

3) factori vasculari.

În medicina obişnuită, tablourile clinice în care se întrunesc aceşti factori sînt numeroase : boli ereditare (hemofilie, afibrinogenemie), trombocitopenie, insuficienţă hepatică, deficit de vitamina K, terapie anticoagulantă, tulburări în hemostaza vasculară, sindroame fibrinolitice (primare sau secundare, traumatisme, intervenţii chirurgicale etc.).

Medicaţia hemostatică poate fi aplicată profilactic (înaintea unor intervenţii chirurgicale sau stomatologice la bolnavii care sînt cunoscuţi că au tulburări de hemostază) sau terapeutic (la bolnavi la care hemoragia s-a şi produs).

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele folosite ca hemostatice au mecanisme de acţiune foarte diferite. Unele intervin în stadiul vascular al hemostazei (stadiul I), în timp ce altele intervin în procesul de coagulare ; din această cauză, sînt folosite derivate de sînge, care acţionează hemostatic prin conţinutul lor în factori ai coagulării. În acest fel, aceste produse reprezintă o medicaţie substitutivă.

Derivate de sînge cu acţiune hemostatică :

Sîngele integral proaspăt şi *plasma integrală proaspătă* (de cel mult 6 ore din momentul recoltării) conţin toţi factorii coagulării nealteraţi, fapt care le face extrem de utile ca medicaţie substitutivă, în cazul deficienţei unor factori plasmatici sau plachetari. În privinţa cantităţii de administrat, aceasta este în raport cu gradul lipsei unor factori ai coagulării, cu starea clinică a bolnavului şi cu intensitatea hemoragiei.

Plasma antihemofilică este folosită în hemofilia de tip A sau B. Cantitatea de folosit se stabileşte după boală, după starea clinică a bolnavului şi după intensitatea hemoragiei. Preparatele produse în ţara noastră *(Plasmă uscată antihemofilică, Crioconcentrat de globulină antihemofilică)* se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, solubilizarea făcîndu-se extemporaneu.

Fibrinogenul liofilizat este obţinut din plasma umană şi constituie o medicaţie de substituţie în deficitul de fibrinogen, fie că el se produce în cantitate insuficientă (hipo- sau afibrinogenemie), în sarcină, fie că se produce un consum important (sindroame fibrinolitice primare sau secundare). Produsul românesc *(Fibrinogen uman injectabil)* este prezentat în flacoane de 1 gram de fibrinogen liofilizat şi care, în momentul administrării, se solubilizează în 100 ml apă bidistilată, apirogenă şi se perfuzează intravenos lent. Doza, în 24 de ore, variază între 1 şi 8 g, cantitate impusă de mărimea deficitului.

Masa trombocitară este o suspensie de trombocite (prezentată în flacoane) şi eficientă numai 3—6 ore din momentul pregătirii. Bolnavilor cu trombocitopenie li se administrează intravenos lent, cantitatea fiind în funcţie de gradul deficienţei plachetare.

Trombina uscată acţionează ca medicament hemostatic general, transformînd fibrinogenul în fibrină. Produsul românesc *(Trombină umană injectabilă)* este condiţionat în flacoane care conţin pînă la 25 mg substanţă uscată, care se solubilizează în soluţie cloruro-sodică 9‰, sterilă, pentru a fi injectată pe cale subcutanată. Nu va fi în nici un caz administrată intravenos, deoarece produce o coagulare intravasculară (tromboze), urmate la scurt timp de moarte.

Trombina pentru aplicaţii locale, dizolvată tot extemporaneu, se foloseşte pentru tratamentul local al plăgilor care sîngerează, al hemoragiilor de la locul intervenţiilor chirurgicale sau al extracţiilor dentare. Produsul românesc *(Trombină uscată sterilă)* este prezentat în flacoane cu 2 grame de substanţă uscată. Este folosit în epistaxis, hematemeză (dar cu neutralizarea în prealabil a acidităţii gastrice), hemoragii după amigdalectomii. Pentru oprirea unei hemoragii digestive sînt necesare 2—4 flacoane pe zi.

Fibrina se utilizează sub forma unor preparate *(Bureţi de fibrină, Pelicule de fibrină, Pudră de fibrină)*, care se aplică de obicei local în scop hemostatic.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe cu acţiune hemostatică şi coagulantă:

Hemocoagulaza se obţine din veninul unei vipere şi are o acţiune bună hemostatică generală şi locală, activînd transformarea fibrinogenului în fibrină, întocmai ca şi trombina. Durata coagulării pe care o produce variază între 12 şi 24 de ore. Poate fi folosită profilactic sau curativ în hemoptizii sau hematemeze moderate, ca şi în cursul unor intervenţii chirurgicale (digestive, ginecologice, oftalmologice, stomatologice, otorinolaringologice etc.).

Produsul românesc *(Venostat)* este prezentat sub forma de soluţie izotonă injectabilă, în fiole de 1 ml (1 U. Klobusitzki/fiolă). Se administrează subcutanat sau intravenos (mai ales în formele severe de hemoragie). Doza, la adult, este de 1—2 fiole/zi.

Etamsilatul este un hemostatic care acţionează direct asupra endoteliului vascular, favorizînd în acest fel coagularea. Este folosit profilactic şi în tratamentul sindroamelor hemoragice capilare (angiopatii), în hemoragii digestive postoperatorii, în epistaxis. Toleranţa generală este foarte bună.

Produsul folosit în ţara noastră (Dicynone) este prezentat sub formă de soluţie injectabilă, în fiole de 2 ml (0,250 g/fiolă). Profilactic, la adult, se injectează intramuscular sau intravenos, conţinutul a 1—2 fiole, înaintea intervenţiei chirurgicale. Curativ, se injectează 1—2 fiole, de repetat o altă injectare după 4—6 ore. Apoi tratamentul se continuă cîteva zile, cîte 2—4 fiole pe zi, la intervale de timp egale. Doza, la copil, este jumătate din cea a adultului.

Vitaminele K (vezi şi „Vitamine") sînt compuşi naturali sau de sinteză, care au acţiune hemostatică, intervenind în sinteza hepatică a protrombinei şi a proconvertinei. Mecanismul nu este cunoscut, probabil că se comportă ca o coenzimă pentru sinteza proteinelor coagulării. Carenţa în vitamina K apare foarte repede, deoarece depozitele sînt reduse, de obicei după tratamente cu anticoagulante cumarinice, după tratamente îndelungate cu antibiotice cu spectru larg, după tratamente cu salicilaţi în doze mari, la nou-născuţi, după rezecţii întinse ale intestinului sau în icterele obstructive.

Sînt folosite în practica medicală în următoarele situaţii: hemoragii prin hipoprotrombinemie congenitală; hemoragii după tratamente anticoagulante cu substanţe cumarinice, în insuficienţa hepatică, în bolile în care resorbţia vitaminei K este stînjenită (de ex., ictere obstructive, tratamente prelungite cu antibiotice cu spectru larg etc.).

Printre reacţiile adverse sînt citate: hiperbilirubinemie (la nou-născuţi şi în special la prematuri), hemoliza şi acentuarea hipoprotrombinemiei în insuficienţa hepatică avansată. Introducerea intravenoasă trebuie făcută cu prudenţă, deoarece poate produce colaps.

Fitomenadiona sau *vitamina* K_1 este vitamina naturală. Produsul românesc *(Fitomenadion)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă, în fiole de 1 ml (0,010 g pe fiolă). Se administrează intravenos lent, 1 fiolă pe zi. În cazuri deosebite (de ex., supradozări de anticoagulante cumarinice), se pot administra pînă la 10 fiole intravenos pe zi.

Menadiona sau vitamina K_3 este o vitamină de sinteză. Produsul românesc *(Vitamina* K_3*)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1%, în fiole de 1 ml. Doza la adult este 2—4 fiole/zi, administrate

Scanned with OKEN Scanner

numai intramuscular ; 1—2 fiole/zi la copil ; 1 fiolă/zi la sugar.

Acidul aminocaproic împiedică formarea plasminei, prin inhibarea activatorilor plasminogenului. Produsul românesc *(Acid epsilon-aminocaproic)* este prezentat sub formă de soluţie injectabilă intravenos lent, în fiole de 10 ml (2 g/fiolă) sau sub formă de pulbere în borcane sau pungi pentru administrare orală sau locală. Se perfuzează intravenos lent 1—1,5 g/oră, pentru tratamentul hemoragiilor prin : fibrinoliză, asociate cu traumatisme grave ; intervenţii chirurgicale majore ; ciroză hepatică, şoc infecţios endotoxinic. În aceste cazuri, dozele terapeutice sînt de 5—8 grame. Este contraindicat bolnavilor cu insuficienţă renală severă.

În concluzie :

— Substanţele hemostatice pot fi folosite profilactic şi curativ.

— Se va acorda o grijă deosebită produselor de sînge, din cauza posibilităţii transmiterii hepatitei acute virale.

— Vitaminele K se folosesc ca tratament de substituţie, în caz de deficit al acestor vitamine ; efectul terapeutic trebuie să se traducă clinic întotdeauna prin oprirea hemoragiei.

— Medicul practician trebuie să ţină seamă că terapia hemostatică reprezintă numai o parte dintr-un tratament complex : cauzal, patogenic, simptomatic şi, la nevoie, chirurgical.

Medicaţia anticoagulantă

Medicamentele anticoagulante (naturale, vegetale sau de sinteză) acţionează asupra diferitelor etape ale procesului de coagulare şi, în mod cu totul deosebit, cînd este vorba de o coagulare patologică. Aceste medicamente împiedică formarea cheagului sau a trombusului sau favorizează topirea cheagului.

Procesul de tromboză, ca urmare a hipercoagulabilităţii patologice, este determinat de următorii factori :

— factorul vascular, din cauza afectării endoteliului vascular ;

— factorul sanguin, elemente celulare (trombocite, eritrocite) ;

— factorul plasmatic (sînt incluşi toţi factorii coagulării) ;

— factorul hemodinamic (staza sanguină, tradusă prin creşterea hematocritului şi a vîscozităţii sîngelui).

Medicaţia anticoagulantă se adresează factorilor plasmatici ai coagulării şi este folosită pe cale sistemică.

Heparina este un polizaharid aminat şi sulfatat, găsindu-se în organism depozitat în granulele bazofile ale mastocitelor. De altfel, există cantităţi foarte mari de heparină în plămîn, ficat, rinichi, splină şi vasele mici. În sîngele circulant, există în mod fiziologic o concentraţie de 0,01—9 mcg de heparină la 100 ml de sînge.

Acţiunea anticoagulantă a heparinei se datoreşte în principal sarcinilor electronegative puternice ale substanţei (inactivează unele proteine-enzime ale procesului de coagulare). Heparina împiedică formarea tromboplastinei, ca şi transformarea protrombinei în trombină, şi în mod special împiedică acţiunea trombinei, care este un element principal în procesul hipercoagulării. Heparina intervine în procesul fibrinolitic şi trombolitic, ca şi în metabolismul lipidic.

Este inactivată în tubul digestiv, fiind practic lipsită de activitate dacă este administrată pe cale orală ; nu poate fi administrată pe cale subcutanată sau intramusculară, deoarece

Scanned with OKEN Scanner

se absoarbe lent şi în cantităţi variabile, dar şi pentru faptul că produce hematoame la locul injecţiei. Cea mai folosită este calea intravenoasă. După administrarea unei doze eficace, efectul anticoagulant este evident după 10 minute şi dispare după 4—6 ore. Din aceste motive, administrarea prizelor trebuie făctuă la 4—6 ore interval, sau la nevoie în perfuzie intravenoasă lentă.

Heparina este metabolizată relativ repede în ficat, printr-un proces de depolimerizare, sub acţiunea heparinazei, şi este eliminată prin urină ca produşi inactivi. În cazul în care se injectează intravenos doze foarte mari de heparină, se poate elimina prin urină ca atare.

În caz de supradozare, apar hemoragii, situaţie în care se va sista tratamentul (pentru o durată de timp variabilă) şi se va administra sulfatul de protamină, polipeptid care neutralizează sarcinile negative ale moleculei de heparină. Sulfatul de protamină se injectează intravenos sau intramuscular, în doză de 0,05—0,25 g/zi, în raport cu intensitatea hemoragiei.

Heparina poate fi folosită ca medicament profilactic (de ex., în tromboza venelor profunde sau în embolii pulmonare), ca şi după intervenţii chirurgicale. În acest scop, sînt de obicei folosite cantităţi mici (de ex., 5 000 U. I.) de heparină, subcutanat la 12 ore, începînd cu 2 ore înaintea intervenţiei chirurgicale, tratament care continuă 7—10 zile. Heparina este de mare utilitate pentru prevenirea sau reducerea procesului de coagulare intravasculară diseminată, din cursul şocului infecţios endotoxinic sau din alte boli grave, în care acest risc este foarte probabil. Tratamentul cu heparină, în aceste cazuri, se face cu 25 000—30 000 U.I./zi, pe cale intravenoasă şi la intervale regulate de timp. Este nevoie şi pentru tratamentul cu heparină să se respecte o severă individualizare, pentru obţinerea de efecte terapeutice eficiente şi pentru a se evita supradozarea produsului.

Heparina nu trebuie administrată în sindroame hemoragice (coagulopatii, trombocitopenii etc.), boală ulceroasă, endocardită bacteriană, insuficienţă hepatică şi insuficienţă renală gravă.

Heparina este anticoagulantul de elecţie cînd se urmăreşte o acţiune rapidă şi de scurtă durată. Nu se recomandă ca această terapie preţioasă să se facă ambulator, ci numai în spitale, sub control permanent clinic şi de laborator.

Produsul românesc *(Heparină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă, în fiole de 1 ml (5 000 U.I./fiolă).

Antivitaminele K sînt derivaţi de 4-oxicumarină sau 1-3-indandionă, care acţionează în mod competitiv cu vitamina K, inhibînd sinteza hepatică a factorilor componenţi ai complexului protrombinic, cu alte cuvinte scăzînd protrombina din sînge (creşte timpul de protrombină, scade concentraţia protrombinei). Anticoagulantele de administrare orală sînt active numai *in vivo*, iar ca tratamentul să fie considerat eficient, concentraţia de protrombină din sînge trebuie să scadă la mai puţin de 25% din valorile normale.

Acenocumarolul este un produs de sinteză, derivat din 4-oxicumarină, care împiedică sinteza protrombinei şi mai ales a proconvertinei. Se absoarbe bine din tubul digestiv şi se fixează într-o mare proporţie pe proteinele plasmatice. De aici, se acumulează în ficat, unde şi acţionează, apoi este metabolizat şi inactivat şi

Scanned with OKEN Scanner

eliminat inactiv pe cale renală. Dacă în terapia cu acenocumarol sînt asociate şi alte medicamente (de ex., fenobarbital), acestea accelerează metabolismul scăzîndu-i efectul anticoagulant. În cazul în care s-au efectuat astfel de asocieri, este bine ca barbituricul să fie întrerupt lent ; în caz contrar, concentraţiile de anticoagulant pot atinge valori foarte mari, chiar periculoase, deoarece metabolizarea lui nu mai este accelerată de barbituric. De asemenea, dacă acenocumarolul se asociază cu fenilbutazona, aceasta intră în competiţie cu anticoagulantul, în ceea ce priveşte legarea lui de proteinele serice, crescînd în acest fel concentraţia sanguină a anticoagulantului (risc de supradozare). Spre deosebire de heparină, efectul terapeutic al acenocumarolului se instalează cu un efect maximal după o perioadă de latenţă de 1—2 zile, timp necesar pentru consumul complexului protrombinic aflat în circulaţie. Timpul de înjumătăţire este de 24 de ore, iar durata eficienţei lui este de 2 zile.

Produsul românesc *(Trombostop)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,002 g. Doza, la adult, în prima zi este de 0,016—0,018 g/zi (8—9 comprimate), a 2-a zi este de 0,008—0,016 (4—8 comprimate) ; apoi, doza de întreţinere este de 0,002—0,004 g (1—2 comprimate)/zi. Este folosit cu succes în : tromboze arteriale sau venoase, accidente tromboembolice (de obicei, se asociază în prima zi cu heparina şi urmează acesteia, avînd mai ales un caracter profilactic). Se interzice cu desăvîrşire să fie administrat în : diateze hemoragice, sindroame hemoragipare, boală ulceroasă, boală hipertensivă, endocardită bacteriană, insuficienţă hepatică şi renală gravă. Este, de asemenea, interzis la gravide, în perioada de alăptare şi la nou-născuţi.

Printre reacţiile adverse, cea mai redutabilă este hemoragia, care de obicei cedează la întreruperea tratamentului sau la administrarea pe cale intravenoasă de vitamina K_1 *(Fitomenadion)*. Alteori, dar rar, pot să apară reacţii alergice sau ulceraţii ale mucoasei bucale. Se interzice, de altfel, tratamentul îndelungat cu anticoagulante orale, dacă nu este posibil să se determine prin laborator, la intervale bine stabilite, timpul şi concentraţia de protrombină, înainte de începerea acestui tratament şi pe toată durata lui.

Medicaţia substitutivă a masei sanguine circulante

În unele boli, caracterul principal al acestora este pierderea mare de masă sanguină sau numai de plasmă (de ex., hemoragii, traumatisme, intervenţii chirurgicale, arsuri) sau pierderi numai de apă şi de electroliţi (de ex., vărsături incoercibile, diaree severă), care duc la scăderea tensiunii arteriale pînă la şoc, situaţii clinice care impun (cu cea mai mare urgenţă) umplerea patului vascular, restabilirea masei circulante sau a echilibrului hidric al organismului.

Sîngele (proaspăt sau conservat) şi *plasma* (nativă, defribrinată sau liofilizată), produse biologice de mare importanţă terapeutică, sînt folosite mai ales sub formă de transfuzie la bolnavii la care există mari scăderi ale volemiei, din cauza unor pierderi mari de sînge sau de plasmă. Medicul practician trebuie să cîntărească deosebit de atent, cînd se decide să introducă în terapie aceste produse, următoarele : oportunitatea folosirii lor (se vor evita transfuziile „de

Scanned with OKEN Scanner

lux"), cantitatea de administrat, compatibilitatea şi, în special, riscul de transmitere parenterală a hepatitei acute virale.

Albumina umană (5%) este mult folosită pentru combaterea hipovolemiei (de ex., în afecţiunile cronice hepatice). Preparatul produs în ţara noastră *(Albumină umană)*, prezentat în flacoane a 200 ml soluţie 5%, este un produs foarte bine tolerat, iar riscul de transmitere a hepatitei acute virale este practic nul. Cantitatea de administrat unui adult este de 6—8 flacoane, în perfuzie intravenoasă, cîte un flacon la cîteva zile interval.

Dacă pierderile de apă şi de electroliţi sînt periculos de mari (de ex., vărsături sau diaree), sau cînd pierderile de plasmă sau de sînge sînt moderate, în mod practic, se folosesc substituenţi artificiali, fie că sînt soluţii cristaloide, fie că sînt soluţii coloidale.

Soluţii cristaloide:

Soluţia izotonă de glucoză (5%) sau de *clorură de sodiu* (0,9%) sînt folosite, în mod obişnuit, în deshidratări izotone (de ex., pierderi de lichide prin vărsături sau diaree).

În ţara noastră, sînt produse aceste soluţii (sterile, fără pirogeni) în saci de plastic.

Soluţia Ringer este un substituent artificial mai complex, conţinînd electroliţi (sodiu, potasiu, clor, calciu), în concentraţii aproximativ asemănătoare celor din plasmă, aducînd un deosebit aport la restabilirea hidroelectrolitică a organismului.

În caz de mari urgenţe, aceste soluţii pot începe tratamentul de substituţie pentru *umplerea patului vascular*, pînă cînd vor putea fi folosite produse biologice (sînge, plasmă) sau soluţii coloidale. Prezintă neajunsul că acţiunea lor este de scurtă durată, din cauza eliminării rapide. Prezintă avantajul că există la dispoziţie în cantităţi nelimitate. Dar, folosirea lor va fi făcută în funcţie de anumiţi parametri: volumul pierderilor, gradul de deshidratare şi diureza bolnavului, valoarea hematocritului, proteinemia şi valoarea presiunii venoase centrale.

Trebuie întrevăzute şi eventualele reacţii adverse, din cauza încărcării excesive cu aceste soluţii: hiperhidratare, edem pulmonar acut, edem cerebral etc. Se vor administra cu deosebită grijă bolnavilor cardiaci şi oligurici.

Soluţiile coloidale sînt folosite pentru restabilirea volemiei în locul sîngelui sau al plasmei, cînd acestea nu sînt la îndemînă sau nu sînt absolut necesare. Pentru a putea fi folosite în practica spitalicească, soluţiile coloidale trebuie să îndeplinească anumite condiţii: să fie netoxice, neantigenice şi nealergizante, nepirogene, să nu producă hemoliză, să aibă presiune osmotică asemănătoare cu a plasmei, să se menţină în circulaţie timp suficient, să fie metabolizate şi eliminate după efectuarea acţiunii lor, să fie uşor de preparat, de sterilizat şi de conservat.

Soluţia sterilă de gelatină are o acţiune hipervolemică, prin creşterea presiunii coloidosmotice a plasmei (este parţial hidrolizată şi modificată). Soluţia este netoxică, neantigenică şi este metabolizată complet în organism; nu influenţează procesul de coagulare. Este folosită în locul sîngelui sau al plasmei, pentru restabilirea volemiei, în cazurile de hipovolemie acută, din cauza unor pierderi mari de sînge (hemoragii, traumatisme, intervenţii chirurgicale). Poate fi folosită, de asemenea, în situaţia în care este necesară restabilirea volemiei, prin pierderi de plasmă sau de

Scanned with OKEN Scanner

lichide, din cursul şocului traumatic, prin arsuri sau infecţios etc.

Produsul românesc *(Marisang)* este prezentat în flacoane de 450 ml, sub formă de soluţie sterilă injectabilă de gelatină, modificată şi parţial hidrolizată, cu greutatea moleculară medie de 30 000. Se recomandă administrarea în perfuzii intravenoase lente, dar niciodată în asociere cu sînge sau cu plasmă.

Dextranii sînt substanţe sintetice, polimeri de glucoză sub acţiunea unor bacterii, cu o greutate moleculară de 70 000 *(Dextran-70,* Macrodex) sau de 40 000 (Rheomacrodex, *Dextran-40).* Au o puternică activitate hipervolemică şi antitrombotică ; scad rezistenţa periferică şi scad timpul de circulaţie. Dextranii sînt complet metabolizaţi în organism şi eliminaţi în totalitate ; sînt neantigenici şi netoxici.

Dextranii produşi în ţara noastră sînt prezentaţi sub formă de soluţie cu greutatea moleculară medie de 70 000 *(Dextran-70)* în soluţie 6%, în clorură de sodiu 0,9% sau în glucoză 5%, în flacoane de 500 ml, sau sub formă de soluţie cu greutatea moleculară medie de 40 000 *(Dextran-40)* în soluţie 10%, în clorură de Na 0,9% sau în glucoză 5%. Doza zilnică, la adult, variază cu situaţia clinică a bolii : 1—4 flacoane/zi, de administrat în perfuzie intravenoasă lentă (respectiv 500—2 000 ml). Aceste produse sînt indicate cu precădere în insuficienţa acută circulatorie hipovolemică (de ex., hemoragii, şoc septic, şoc obstetrical, arsuri întinse, deshidratări masive). Nu se administrează în : insuficienţă cardiacă, edem pulmonar acut, oligurie etc.

Reacţiile adverse sînt rare şi constau din erupţii şi bronhospasm, foarte probabil din cauza unor antigene microbiene.

În concluzie, soluţiile folosite ca substituenţi de masă sanguină sînt larg folosite în practica medicală, în toate specialităţile, şi în mod cu totul deosebit în serviciile de terapie intensivă. În ceea ce priveşte administrarea de sînge şi plasmă se vor avea în vedere : pericolul accidentelor de transfuzie (compatibilitatea) şi posibilitatea transmiterii hepatitei acute virale. Soluţiile artificiale trebuie să fie sterile ; înainte de a fi folosite, vor fi examinate pentru ca să fie transparente şi limpezi.

În mod obişnuit, tratamentul se începe cu cantităţi mari de lichid şi în ritm rapid, urmărind cît mai repede posibil să se refacă volumul circulant şi să revină tensiunea arterială.

Se va avea deosebită grijă să nu se încarce patul vascular, fenomen generator de grave accidente (hiperhidratare, edem pulmonar acut, edem cerebral), motiv pentru care vor fi administrate cu deosebită prudenţă bolnavilor cu insuficienţă cardiacă şi renală (unde filtrarea renală este foarte scăzută).

Administrarea acestor soluţii se face sub control clinic permanent (tensiune arterială, diureză, puls, grad de hidratare) şi de laborator (valoarea hematocritului, presiune venoasă centrală, proteinemie).

Medicaţia aparatului respirator

Medicaţia aparatului respirator cuprinde numeroase grupe de substanţe medicamentoase, care fac parte dintr-un complex terapeutic (medicamentos, fizioterapic, igienodietetic şi chiar chirurgical) diferenţiat după boală şi bolnavul de tratat.

Scanned with OKEN Scanner

Unele din medicamente se adresează cauzei bolii (tratament etiologic); altele se adresează mecanismelor de producere a bolii (tratament patogenic), iar altele tratează simptomele supărătoare pentru bolnav (tratament simptomatic).

Analeptice respiratorii

Bioxidul de carbon, stimulantul fiziologic al centrului respirator, administrat în concentraţie de 2—5% influenţează în mod favorabil respiraţia, fie prin acţiune directă pe centrii respiratori bulbari, fie pe cale reflexă (excitînd chemoreceptorii periferici). Se foloseşte amestecul de oxigen în proporţie de 95%, cu bioxid de carbon 5% (combinaţie denumită *carbogen)*; pentru resuscitarea respiratorie în deprimările centrilor respiratori bulbari prin medicamente barbiturice, narcotice sau alcool.

Analepticele bulbare au fost descrise în parte la cap. „Medicaţia sistemului nervos central". S-a arătat că efectele lor terapeutice sînt evidente, mai ales în deprimările bulbare, dar prezintă marele inconvenient, că doze uşor mărite peste cele normale produc reacţii adverse severe, convulsii, aritmii cardiace, ceea ce face ca folosirea lor să fie limitată.

Pimeclona (Spiractin) este analepticul care se foloseşte în cazurile de mare urgenţă: în tratamentul asfixiei nou-născuţilor sau în formele severe de intoxicaţii grave bulbare (intoxicaţie cu barbiturice, narcotice). Produsul folosit în ţara noastră (Karion) este prezentat sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 1 ml (15 mg) şi de 2 ml (50 mg).

Doza, la adult, în 24 de ore, este de 50—100 mg pe cale intramusculară sau intravenoasă; doza, la copil, este de 1/4 din fiola de 15 mg. Dacă nu se înregistrează nici un efect clinic decelabil, dozele indicate mai sus vor fi repetate după un interval de 30 de minute. Nu se folosesc analeptice respiratorii decît după ce în prealabil au fost desobstruate căile aeriene şi s-a administrat concomitent oxigen.

Antitusive

Tusea este un act reflex de apărare, fiind unul dintre simptomele cele mai frecvente din bolile aparatului respirator, de la faringe şi pînă la bronhiolă. Tusea poate fi produsă şi de boli extrarespiratorii (de ex., insuficienţă cardiacă, stenoză mitrală, iritaţie frenică etc.). Cea mai bună terapie pentru combaterea tusei este aceea etiologică, concomitent cu combaterea factorilor care întreţin tusea (bronhospasm, secreţii vîscoase aderente) şi îndepărtarea factorilor iritanţi (fum, fumat, substanţe alergizante).

În practică, se recomandă a fi combătută numai tusea iritativă, care oboseşte bolnavul şi favorizează hemoptizia. Majoritatea medicamentelor calmante ale tusei deprimă aproape electiv centrii bulbari, făcîndu-i insensibili la stimulii periferici, care declanşează tusea.

Alcaloizii din opiu — pulberea de opiu şi morfina — (vezi şi „Substanţe deprimante ale sistemului nervos central"), cu toate că sînt deprimante de foarte bună calitate ale centrului respirator, au o folosire limitată, din cauza reacţiilor adverse şi mai ales din cauza eufomaniei, care se instalează aproape de regulă, după folosirea lor continuă (deprimă respiraţia, produc spasm bronşic, mai ales la astmatici; deprimă mişcările cili-

Scanned with OKEN Scanner

lor, scăzînd eliminarea secreţiilor bronşice).

Codeina sau *metilmorfina* este un deprimant de bună calitate al centrului tusei şi nu produce eufomanie. Efectul deprimant al tusei apare după 2 ore şi se menţine 4—6 ore. Nu influenţează cilii mucoasei respiratorii, iar deprimarea centrilor respiratori este cu mult mai slabă, în comparaţie cu morfina. Este folosită pentru combaterea tusei iritative, spasmodice, care împiedică odihna bolnavului şi-l oboseşte, care favorizează bronhospasmul şi care, uneori, este cauza declanşatoare a hemoptiziei.

Produsul românesc *(Codenal)* este prezentat sub formă de comprimate, care conţin 15,5 mg codeină şi 8,5 mg fenobarbital pentru un comprimat ; doza, la adult, este de 1—3 comprimate/zi ; doza, la copil, numai peste vîrsta de 3 ani, este de 1/4—2 comprimate, după vîrsta bolnavului. Un alt produs *(Codenal retard)* conţine 60 mg codeină şi 20 mg fenobarbital ; doza, la adult, este de 1 comprimat/zi.

Dionina este un medicament semisintetic din opiu (dietilmorfină), cu efect similar codeinei asupra centrilor respiratori, dar cu acţiune mult scăzută asupra tubului digestiv (constipaţia este mai redusă). Se administrează, pe cale orală, sub formă de pulbere sau soluţie, cîte 0,01—0,04 g de 3—4 ori pe zi, de obicei asociată în părţi egale cu codeina.

Noscapina este un alcaloid izochinoleinic din opiu, cu acţiune de calmare a tusei, asemănătoare codeinei, fără ca să deprime centrul respirator. Este şi un slab bronhodilatator. Nu deprimă respiraţia şi nu influenţează consistenţa secreţiilor traheobronşice. Se foloseşte pentru a combate tusea uscată, astmul bronşic.

Produsul românesc *(Tusan)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,050 g (forte) şi de 0,010 g (mite). Doza, la adult, este de 0,020—0,060 g/zi (2—6 comprimate de 0,010 g).

Clofedanolul este un antitusiv de sinteză, cu acţiune asemănătoare codeinei, dar mai lentă şi mai prelungită. Acţionează asupra centrului tusei şi are şi un efect slab analgezic şi antihistaminic. Este folosit pentru combaterea tusei iritative, de cauze foarte diverse. Uneori, pot să apară reacţii adverse : greţuri, ameţeli, somnolenţă sau agitaţie.

Produsul românesc *(Calmotusin)* este prezentat sub formă de soluţie 5% pentru uz intern. Doza, la adult, este de 20 de picături de 3—4 ori pe zi.

Expectorante

Expectoraţia reprezintă un alt simptom, cu o mare frecvenţă în patologia pulmonară. Sputa patologică rezultă din secreţia exagerată a arborelui respirator şi din distrugeri celulare, asociate frecvent unor afecţiuni pulmonare. Aspectul şi cantitatea sputei sînt elemente preţioase pentru diagnostic şi pentru aprecierea rezultatelor terapiei antiinfecţioase. Expectorantele sînt substanţe medicamentoase, care favorizează eliminarea sputei şi acţionează prin mai multe mecanisme : secretostimulante (cresc secreţia traheobronşică) ; secretolitice (fluidifică secreţia traheobronşică) ; stimulează motilitatea cililor mucoasei respiratorii, favorizînd eliminarea sputei.

Substanţele secretostimulante stimulează activitatea glandelor seroase din mucoasa bronşică printr-un mecanism fie direct, pentru că se elimină prin mucoasa căilor respiratorii, fie reflex, printr-o acţiune slabă iritantă asupra mucoasei gastrice. Pot

Scanned with OKEN Scanner

influența în sens favorabil mișcările peristaltice ale mușchilor bronșici și motilitatea cililor vibratili ai mucoasei. Valoarea terapeutică a acestui grup de substanțe medicamentoase este redusă, de obicei ele fiind asociate altor medicații.

Uleiurile volatile (de ex., eucalipt), *rășinile* (de ex., balsam de tolu), *terpin hidratul, gaiacolul,* irită mucoasa bronșică și prin acest mecanism au efect expectorant. Un preparat românesc sub formă de sirop *(Sirogal)* conține sulfagaiacolat de K, benzoat de sodiu, codeină și tinctură de aconit. Doza, la adult, este de 3—4 linguri/zi ; doza, la copil, este de 1—2 linguriță/zi.

Iodura de potasiu, iodura de sodiu și *benzoatul de sodiu* acționează ca expectorante prin iritația mucoasei bronșice, deoarece cantități mici se elimină prin secrețiile bronșice. Un preparat românesc *(Siropul de pătlagină)* conține benzoat de sodiu și extract de pătlagină. Doza, la adult, este de 3—4 linguri/zi, iar la copil este de 4—5 linguriță/zi. Un alt preparat românesc *(Tusomag),* prezentat sub formă de soluție pentru uz intern, conține : codeină, benzoat de sodiu, bromoform. Din cauza în special a efectelor bromoformului, este întrebuințat în tusea convulsivă, dar și pentru combaterea tusei iritative, uscate de oricare altă etiologie. Doza, la adult, este de 10—20 picături/zi, de administrat cu lapte sau ceai ; la copilul peste 2 ani, doza variază între 5 și 15 picături/zi.

Sărurile de amoniu (de ex., clorura de amoniu) sînt expectorante de slabă calitate, acționînd în mod reflex prin iritația mucoasei gastrice. La cei care au intoleranță gastrică, pot produce grețuri și vărsături. Nu se administrează la bolnavi cu insuficiență hepatică severă, fiind o sursă de amoniu.

Glicerilgaiacolatul este expectorant, scăzînd vîscozitatea sputei. Produsul românesc *(Trecid)* este prezentat sub formă de comprimate (0,10 g), sub formă de sirop (2 g%) și sub formă de soluție pentru uz intern (10%). Doza, la adult, este de 0,300—0,600 g/zi.

Secretolitice

Aceste medicamente au ca efect fluidificarea secrețiilor bronșice, acționînd direct asupra lor și favorizînd în acest fel eliminarea. Se folosesc mai ales cînd reflexul de tuse este diminuat, și, în mod preferențial, la bolnavii care prezintă secrații bronșice uscate, vîscoase și aderente. Se recomandă să se asocieze acestei terapii o hidratare orală sau eventual parenterală, ca și umidificarea aerului din atmosfera ambiantă bolnavului. Aceste modificări patologice ale sputei, pe lîngă faptul că sînt un semn important de diagnostic, reprezintă în majoritatea cazurilor o complicație și un mecanism patologic în multe boli respiratorii, deoarece ele favorizează obstrucția bronșică, atelectazia, o ventilație defectuoasă și în final infectarea.

Enzimele proteolitice (vezi și „Enzime") — *tripsina* și *chimotripsina* — au acțiune mucolitică, fibrinolitică și antiinflamatorie. Se folosesc sub formă de aerosoli, pentru fluidificarea secrețiilor bronșice aderente, purulente sau vîscoase. Dacă secrețiile bronșice sînt purulente, se recomandă terapia cu antibiotice. Reacțiile adverse înregistrate, mai ales cînd sînt administrate pe cale respiratorie, sînt frecvente și chiar grave : bronhospasm, leziuni ale mucoasei respira-

Scanned with OKEN Scanner

torii, hemoptizii, alergii de diferite tipuri, toate contribuind la limitarea terapeutică a acestor enzime.

Produsul românesc *(Alfachimotripsină)* este prezentat sub formă de pulbere liofilizată sterilă în flacoane injectabile, care se dizolvă în ser fiziologic steril înainte de utilizare. Se administrează intramuscular, în aerosoli.

Bromhexina (Bisolvon, Bromhexin) este un derivat cuaternar de amoniu, realizat prin sinteză după modelul vasicinei, care stimulează glandele seromucoase din mucoasa bronşică şi rarefiază fibrele de mucopolizaharide acide din secreţiile vîscoase. Bromhexina creşte volumul sputei, scade vîscozitatea acesteia şi fluidifică secreţiile, favorizînd eliminarea lor. Produsul este bine tolerat, fiind folosit în terapia bronşitelor cronice, în special, şi mai rar în cele acute ; de asemenea, în profilaxia complicaţiilor respiratorii postoperatorii sau după examenele bronhoscopice (ajută în mod evident diagnosticului citologic al sputei). Poate fi administrat pe cale orală (1 comprimat × 3—4 ori/zi sau 4 ml din soluţia 2‰ de 3 ori/zi) şi prin inhalaţii (2 ml de 2—3 ori/zi). Efectul medicamentului se instalează lent, durata tratamentului fiind prelungită. În formele severe, se poate injecta intramuscular cîte o fiolă de 2—3 ori pe zi. Doza, la copil, este, în raport de vîrstă, 1/4—1/2 din doza adultului.

Acetilcisteina are proprietatea de a rupe legăturile disulfhidrice ale mucoproteinelor din reţeaua de mucină, scăzînd vîscozitatea şi consistenţa sputei, crescîndu-i volumul şi favorizînd eliminarea ei. Se foloseşte sub formă de aerosoli, cu multă grijă, la bolnavii cu secreţii bronşice vîscoase, aderente, mai ales din bolile cronice, la traheostomizaţi sau la bolnavii cu mucoviscidoză. Produce frecvente reacţii adverse : iritaţie bronşică cu bronhospasm, hipersecreţie bronşică, cu pericol de inundaţie alveolară şi asfixie, accidente alergice. Nu se administrează sub nici un motiv la bolnavii alergici, astmatici, bolnavilor cu insuficienţă respiratorie acută sau cronică acutizată. Scade activitatea antimicrobiană a penicilinelor, a macrolidelor, a tetraciclinelor, cu care nu se asociază niciodată. Produsul folosit în ţara noastră (Mucosolvin) este prezentat sub formă de soluţie 20% pentru aerosoli. Doza, la adult, este de 2—4 ml sub formă de aerosoli, de 2—4 ori pe zi.

Bronhodilatatoare

Aceste medicamente sînt întrebuinţate pentru combaterea spasmului bronşic, din numeroase afecţiuni pulmonare sau extrapulmonare : bronşite, bronşiolite, astm bronşic. emfizem pulmonar, insuficienţă cardiacă dreaptă. Pentru a înţelege mecanismul acestor substanţe, este necesar să se reamintească că lumenul bronşic este îngustat, din cauza unei contracţii anormale a musculaturii bronşice, edemului şi inflamaţiei mucoasei bronşice, ca şi din cauza reţinerii de secreţii în arborele bronşic.

Simpaticomimetice (vezi şi „Medicaţia sistemului nervos vegetativ").

Efedrina, simpaticomimetic cu efecte α şi β, produce bronhodilataţie şi vasoconstricţie prelungite, dar mai puţin intense, comparativ cu adrenalina. Totuşi fiind un excitant central, cît şi din cauza efectelor cardiovasculare, fac ca folosirea efedrinei ca antiastmatic să fie limitată. Poate fi administrată în formele medii de astm, în doză de 10—15 mg de 3—4 ori pe zi, pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

Isoprenalina este o substanţă simpaticomimetică cu acţiune predominant β-adrenergică, cu efecte bronhodilatatoare, care se instalează în timp scurt, dar şi pentru durată scurtă de acţiune.

Produsul românesc *(Bronhodilatin)* este prezentat sub formă de soluţie pentru aerosoli, absorbindu-se foarte uşor din arborele respirator, şi sub formă de comprimate de 0,010 g pentru administrare perlinguală. Doza, la adult, este de 1 comprimat de administrat sublingual de 3 ori pe zi, la intervale de 3—4 ore. Aerosolii se folosesc 0,5—1 ml soluţie 0,5%, doză care poate să fie repetată după 3—4 ore.

Produsul românesc injectabil *(Izoprenalin)* este prezentat sub formă de soluţie, în fiole de 1 ml (0,2 mg/ml).

Reacţiile adverse sînt înregistrate relativ frecvent : dureri anginoase, tremor, nelinişte şi tahicardie intensă.

Fenoterolul (Berotec) este un antispastic bronşic β-adrenomimetic, cu efecte asemănătoare orciprenalinei, efectele însă sînt mai prelungite şi reacţiile adverse mult mai rare, mai ales cardiovasculare. Se administrează prin inhalaţii ; o doză de 0,2 mg în timpul accesului şi inhalaţii de 3 ori pe zi, pentru prevenirea acceselor.

Orciprenalina (Alupent) este o substanţă simpaticomimetică β-adrenergică, dar efectul bronhodilatator se instalează mai repede şi mai prelungit decît la izoprenalină. Este folosită în accesul de astm bronşic, sub formă de inhalaţii : la adult, 5—6 inhalaţii pe zi, iar la copil, 3—4 pulverizări. În practica curentă, se folosesc flacoanele prevăzute cu un dozator de aerosoli, pentru a se administra o cantitate precisă de substanţă activă (0,75 mg). În formele foarte severe de astm, la adult, se poate injecta intramuscular 1—2 fiole de 0,5 mg pe zi, iar la copil 1/2—1 fiolă pe zi.

Reacţiile adverse, comparativ cu izoprenalina, sînt mai rar înregistrate : cefalee, tahicardie, tulburări digestive.

Salbutamolul (Ventolin), prezentat în comprimate şi soluţii pentru aerosoli, are efecte similare cu celelalte preparate, alegerea unuia sau a altui preparat este la discreţia medicului sau a pacientului.

Derivaţi xantinici :

Teofilina intră în compoziţia unor produse *(Asmofug, Asmofug E)*, prezentate ca soluţii. Sînt de recomandat în intervalul dintre crize, cînd mai persistă încă spasmul bronşic sau în bolile respiratorii cu spasm bronşic moderat. Doza, la adult, este de 3—4 linguriţe/zi ; la copii mai mari de 4 ani şi după vîrstă, doza este de 1—3 linguriţe/zi.

Aminofilina este complexul hidrosolubil al teofilinei cu etilendiamina. Este bronhodilatatoare printr-un mecanism direct de acţiune pe fibra musculară netedă a bronhiei, efectul antispastic fiind direct proporţional cu intensitatea spasmului. Este un excitant central, stimulînd centrii respiratori bulbari şi mai puţin pe cei cardiovasculari.

Produsul românesc *(Miofilin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,100 g şi sub formă de soluţie injectabilă 2,4%, în fiole de 2 şi 10 ml. În formele severe de bronhospasm, se injectează intravenos lent, conţinutul a 1—2 fiole de 10 ml, bolnavul fiind în clinostatism. Produce numeroase reacţii adverse : excitaţia sistemului nervos central (insomnie, cefalee), tulburări digestive (greţuri, vărsături), tulburări cardiovasculare (palpitaţii, aritmii cardiace, dureri

Scanned with OKEN Scanner

precordiale). Nu se administrează la bolnavii cu boală ulceroasă, deoarece stimulează secreţia gastrică.

Ceaiuri medicinale

Frunzele de pătlagină, frunzele de podbal, frunzele de urzică, mugurii de pin, rădăcina de iarbă mare, rădăcina de ciuboţica cucului, sovîrful, toate aceste plante intră în compoziţia unui ceai *(Ceai antibronşitic)*, cu acţiune emolientă, antiseptică, bronhodilatatoare şi fluidifiantă a secreţiilor bronşice. Din ceaiul antibronşitic se beau 2—3 pahare pe zi, calde, de preferat îndulcite cu miere.

Florile de nalbă, florile de ciuboţica cucului, florile de tei, frunzele de nalbă mare, feniculul, isopul, treifraţi pătaţi, cimbrul de cultură, toate aceste plante intră în compoziţia unui ceai *(Ceaiul pectoral)*, cu acţiune calmantă a tusei, emolientă şi expectorantă. Este folosit în traheobronşite acute, în traheobronşite cronice acutizate. Ceaiul se bea cald, îndulcit cu miere sau cu zahăr, 3—4 pahare pe zi.

Florile de coada şoricelului, frunzele şi florile de păducel, frunzele de podbal, frunzele de salvie, cimbrişorul de cîmp, isopul, menta, talpa gîştei, ungurașul intră în compoziţia unui ceai *(Ceaiul antiastmatic)*, cu efect emolient şi fluidifiant al secreţiilor bronşice ; este un bun bronhodilatator şi sedativ al sistemului nervos central. Se pot lua 2—3 pahare de ceai pe zi, cald, timp îndelungat.

Diuretice

Diureticele sînt medicamente care cresc diureza şi excreţia urinară de electroliţi. În practica medicală, diureticele nu sînt administrate în mod singular, ele făcînd parte dintr-un plan terapeutic foarte complex. Urina, pe care o elimină substanţele diuretice, poate să fie foarte bogată în electroliţi (diureză saluretică) sau să fie numai o eliminare foarte mare de apă (diureză apoasă).

Structura chimică şi mecanismele de acţiune ale diureticelor sînt foarte diferite. Diferă pînă şi reacţiile adverse. Mecanismele cele mai importante ale diureticelor sînt următoarele :

a) cresc circulaţia şi filtrarea glomerulară (de ex., diureticele xantinice) ;

b) cresc concentraţia unor ioni (de ex., clorul în filtratul glomerular), aşa cum se obţine după diureticele acidifiante ;

c) scad schimbul de sodiu (din lumenul tubular) cu ioni de hidrogen şi potasiu, din celulele tubulare (de ex., inhibitori ai anhidrazei carbonice) ;

d) scad reabsorbţia tubulară, în special pentru sodiu (diuretice mercuriale, tiazidice, furosemid, acid etacrinic) ;

e) interferează unele mecanisme antidiuretice fiziologice (de ex., spironolactone) ;

f) interferează mecanismele de diluţie şi de concentraţie din nefron (de ex., diuretice osmotice).

Tratamentul cu diuretice trebuie supravegheat atent, prin semne clinice şi de laborator, pentru a evita unele reacţii adverse, care pot lua o alură severă. Vor fi urmărite permanent următoarele elemente : greutatea bolnavului, diureza, ionograma serică şi urinară, creatinina, ureea în sînge şi în urină etc.

Diureticele sînt întrebuinţate în numeroase boli şi anume : edeme, insuficienţă cardiacă, sindrom nefro-

Scanned with OKEN Scanner

tic, insuficienţă renală cronică, sarcină. Pot fi folosite cu real folos, în perioada incipientă a insuficienţei renale acute. Astăzi, nu se mai concepe tratamentul modern al bolii hipertone, fără asocierea medicamentelor diuretice.

Diuretice xantinice

Teofilina, teobromina, cafeina, acţionează ca diuretice prin ameliorarea circulaţiei renale, crescînd filtrarea glomerulară, ceea ce duce la o diureză apoasă. Efectul lor diuretic este mediocru, dar este îmbunătăţit prin asociere cu alte diuretice. Nu produc dezechilibru hidroelectrolitic sau acidobazic. Pe lîngă efectul diuretic, aceste substanţe au şi alte acţiuni farmacologice : antispastice bronhodilatatoare, excitante ale secreţiilor digestive, excitante ale sistemului nervos central, stimulante ale cordului şi vasodilatatoare.

Teofilina are efectul diuretic cel mai bun dintre toate xantinele. Administrată pe cale digestivă, realizează o diureză modestă, motiv pentru care este folosită în următoarele boli : insuficienţă cardiacă (cu funcţia renală bună), cord pulmonar cronic, hipertensiune arterială. Nu se administrează bolnavilor cu boli renale avansate, sau în accidente vasculare cerebrale.

Aminofilina este complexul hidrosolubil al teofilinei cu etilendiamina. Produsul românesc *(Miofilin)* este prezentat sub forma de comprimate de 0,100 g şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă 2,4%, în fiole de 2 ml şi de 10 ml. Doza, la adult, este de 1—3 fiole de 10 ml/zi, administrate intravenos lent (produce aritmii) ; la copil, doza este de 1—2 fiole de 2 ml/zi.

Teobromina, privită comparativ cu teofilina, are o acţiune diuretică şi mai slabă, dar cu efecte mai prelungite, motiv pentru care se foloseşte rar ca diuretic în practica medicală.

Diuretice acidifiante

Acţiunea diuretică a acestor medicamente este slabă, dar sînt frecvent folosite pentru potenţarea acţiunii altor diuretice (de ex., a diureticelor mercuriale).

Clorura de amoniu se absoarbe foarte bine din tubul digestiv, trecînd în circulaţia generală unde ionul de amoniu este metabolizat, în timp ce clorul este eliminat prin filtrare glomerulară, realizînd o concentraţie înaltă în urina primară. O bună parte din clorul aflat în exces în urina primară nu mai este absorbit în tubii renali, ducînd la eliminarea în urină a unei cantităţi echivalente de sodiu şi de apă, explicînd în acest fel efectul diuretic al produsului.

Produsul românesc *(Diurocard)* este prezentat sub formă de drajeuri, care conţin 0,400 g clorură de amoniu şi 0,150 g acid benzoic. Doza, la adult, este de 8—20 de drajeuri pe zi. De obicei, se administrează cu 3—4 zile înaintea administrării diureticelor mercuriale. La copilul mai mare de 3 ani, doza zilnică este de 3 drajeuri/zi.

Inhibitori ai anhidrazei carbonice

Anhidraza carbonică este o enzimă care se găseşte în majoritatea ţesuturilor organismului şi în cantităţi foarte mari în tubii renali, în pancreas şi în mucoasa gastrică. Rolul

Scanned with OKEN Scanner

ei în organism este de a cataliza reacţia reversibilă dintre bioxidul de carbon şi apă, cu formarea de acid carbonic, din descompunerea căruia se eliberează ionii de hidrogen.

În rinichi, se efectuează un schimb permanent între ionii de H din celulele tubilor renali şi ionii de Na din urină, mecanism prin care ionii de Na se resorb. Cînd enzima este inhibată (diureticul se combină cu zincul din molecula enzimei), scade cantitatea de ioni de H, care mai rămîne disponibilă în tubii renali, avînd drept urmare o scădere importantă a reabsorbţiei sodiului şi eliminarea lui crescută prin urină, atrăgînd în acelaşi timp şi o cantitate echivalentă de bicarbonat şi de apă. Concomitent, scade şi eliminarea urinară a amoniului, deoarece lipsa ionilor de hidrogen nu mai permite formarea ionului de amoniu din amoniacul existent. Pe de altă parte, se pierde o mare cantitate de K, prin schimbul de Na, făcut în locul ionilor de H.

Acetazolamida este un compus sulfamidic fără acţiune antimicrobiană, care inhibă anhidraza carbonică, prin combinarea ei cu zincul moleculei enzimei. Efectul diuretic este slab şi se instalează repede (după 30 de minute de la ingerare), atinge un maximum de activitate după 2—4 ore şi durează pînă la 12 ore. Urina eliminată este alcalină, bogată în bicarbonaţi, K şi apă, în schimb cu o cantitate redusă de amoniu. Efectul diuretic al medicamentului se epuizează repede, deoarece scade rezerva de bicarbonaţi, producînd şi o uşoară acidoză sistemică. Scade presiunea intraoculară, reducînd formarea umorii apoase ; din această cauză, este folosit deosebit de mult în tratamentul glaucomului. Deoarece inhibă secreţia gastrică este folosit şi în tratamentul ulcerului gastric.

Produsul românesc *(Ederen)* este prezentat în comprimate de 0,250 g. Doza, la adult, este de 1—2 comprimate (0,250—0,500 g)/zi dimineaţa, la fiecare două zile ; se poate administra şi 2—3 zile consecutiv, cu pauză de 3—5 zile. Doza, la copil, este de 5—30 mg/kilocorp/zi, în funcţie de vîrstă, de felul bolii şi de particularităţile clinice ale bolnavului. Este folosit mai ales în cordul pulmonar cronic, cu acidoză respiratorie şi insuficienţă cardiacă (calmează dispneea).

Diuretice tiazidice

Sînt sulfamide benzotiadiazinice, fără activitate antimicrobiană, posedînd o activitate diuretică moderată. Capul de serie, primul produs din această grupă, este *clorotiazida.*

Aceste diuretice excretă o urină alcalină şi hipertonă, prezentînd o concentraţie mare de sodiu, potasiu şi magneziu. Mecanismul constă în împiedicarea reabsorbţiei sodiului, concomitent cu eliminarea lui crescută, antrenînd în procesul de eliminare cantităţi echivalente de apă şi de clor. Prin efectul lor diuretic, sînt medicamente preţioase hipotensoare. Se absorb pe cale digestivă, în raport direct cu hiposolubilitatea lor şi se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 50—80%, ceea ce face ca durata lor de acţiune să fie mai lungă. Efectul diuretic apare după o oră de la administrarea orală, atinge un nivel maxim după 2—4 ore şi durează 12 ore, apoi sînt eliminate pe cale renală.

Sînt folosite în special în cazurile unde retenţia de apă şi de sare este mare : edeme cardiace, renale, ciroti-

Scanned with OKEN Scanner

ce (moderate). Sînt folosite în mare cantitate, în asociere cu medicamentele hipotensoare, în hipertensiunea arterială. Cu toate că diureticele tiazidice sînt bine tolerate, bolnavul trebuie urmărit permanent, clinic și prin laborator : tensiunea arterială, ionograma serică și urinară și glicemia.

Relativ frecvent apar reacții adverse : tulburări electrolitice (hiponatremie, hipopotasemie, hipocloremie) ; tulburări metabolice (hiperuricemie, hiperamoniemie, hiperglicemie, alcaloză hipocloremică), tulburări digestive (grețuri, anorexie), erupții alergice. Nu se administrează niciodată în insuficiența renală, în aritmii digitalice sau la cirotici decompensați.

Hidroclorotiazida este un diuretic cu acțiune lungă și bun hipotensor. Este folosit în tratamentul edemelor din : insuficiența cardiacă, steroidice, de sarcină. Este un bun adjuvant în complexul terapeutic al hipertensiunii arteriale, fără a se folosi sub nici un motiv în : insuficiența renală gravă, aritmii cardiace (digitalice), hipopotasemie, alcaloză.

Produsul românesc *(Nefrix)* este prezentat în comprimate de 0,025 g. Doza, la adult, este de 1—3 comprimate (0,025—0,075 g)/zi, în priză unică, dimineața, la interval de 2 zile. Doza, la copil, este de 1/4—1 comprimat/zi. Foarte rar, s-au înregistrat reacții adverse : alergice (purpură, agranulocitoză), tulburări digestive (grețuri, dureri abdominale), tulburări electrolitice.

Butizida, privită comparativ cu hidroclorotiazida, are efectul saluretic mai pronunțat și mai de durată, producînd o eliminare urinară mare de K. Produsul românesc *(Ufrix)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,005 g. Doza, la adult, este de 10—20 mg (2—4 comprimate)/zi, timp de o săptămînă, după care tratamentul va fi efectuat discontinuu (se vor administra 2 comprimate la 2—3 zile).

Furosemidul și acidul etacrinic

Furosemidul este un diuretic sulfonamidic, dar diferit structural de diureticele tiazidice. Are un efect saluretic foarte intens (ionii de Na și mai ales de clor) și prompt. Administrat intravenos, efectul apare după 10—15 minute, și atinge nivelul maxim după 2—3 ore ; administrat pe cale orală, efectul diuretic apare după 30—45 de minute și atinge nivelul maxim după 4 ore. Furosemidul face să se elimine o urină cu o mare concentrație de Na, Cl, K, deoarece inhibă reabsorbția sodiului la nivelul ansei Henlé și mai puțin la tubul proximal. Comparativ cu celelalte diuretice, furosemidul are valoare deosebită terapeutică în insuficiența renală acută, sindrom în care filtrarea renală este foarte scăzută. Se absoarbe bine și după administrarea orală și intramusculară. În organism, este metabolizat și eliminat renal.

Produsul românesc *(Furosemid)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,040 g și sub formă de soluție injectabilă în fiole de 2 ml (0,020 g/fiola). Doza pe cale orală, la adult, este de 40—80 mg/zi, pînă la 0,400 g/zi. Dacă această cale nu este abordabilă, se administrează, în aceleași cantități, pe cale intramusculară sau intravenoasă.

Este folosit cu rezultate deosebite în tratamentul edemelor cardiace, renale sau hepatice, după cum poate

Scanned with OKEN Scanner

fi folosit cu succes în glomerulonefrita acută difuză, ca şi în insuficienţa renală acută, în scopul de a „induce" diureza. Este folosit cu bune rezultate în tratamentul de urgenţă al edemului pulmonar acut, al edemului cerebral şi al intoxicaţiei cu barbiturice. Furosemidul trebuie folosit cu atenţie şi sub controlul permanent al bolnavului, clinic şi de laborator (ureea şi creatinina în ser, ionograma etc.).

Chiar după doze terapeutice, s-au înregistrat reacţii adverse : manifestări alergice (erupţii, leucopenie, trombocitopenie), modificări hemodinamice (hiponatremie, hipopotasemie), tulburări metabolice (alcaloză metabolică, hiperglicemie, hiperazotemie).

În tratamentul insuficienţei renale acute, se administrează de la început, pe cale intravenoasă o doză mare (0,100—0,300 g). În cazul în care în decurs de 2—3 ore apare diureză bună, adică mai mult de 40 ml/oră, se continuă terapia cu furosemid, dar cu doze mai mici. Dacă nu se produce acest lucru, se renunţă la terapie. În tratamentul edemului pulmonar acut, se administrează pe cale intravenoasă 0,040 g (2 fiole), doză care poate fi repetată după 30 de minute—1 oră. Pe toată durata tratamentului cu furosemid, se va administra bolnavului un regim bogat în K (citrice sau alte fructe, cartofi, tomate). Nu se administrează în hipokaliemii intense, în cirozele decompensate în stadiul de precomă şi în intoxicaţia digitalică. Trebuie administrat cu grijă la gravide în primele luni de sarcină şi în insuficienţa cardiacă gravă.

Acidul etacrinic este un diuretic cu structură chimică diferită de a furosemidului, însă acţiunea diuretică se aseamănă cu a acestuia. Este un diuretic cu acţiune foarte rapidă şi foarte intensă, chiar cînd filtrarea glomerulară este mult redusă (de ex., oligurie) şi indiferent de pH-ul mediului intern. Urina eliminată după acidul etacrinic este bogată în Na, Cl, K şi ioni de H, deoarece mecanismul de acţiune constă în inhibarea reabsorbţiei sodiului, la nivelul tubului proximal şi al celui distal. Se absoarbe bine pe cale orală şi se concentrează în ficat, eliminarea făcîndu-se pe cale renală, în parte nemodificat, în parte conjugat cu cisteina. După ingestie, în aproximativ 35—40 de minute, apare efectul diuretic ; nivelul maxim apare după 2 ore şi durează 6—8 ore.

Este prezentat în comprimate de 0,050 g. Doza, la adult, pe cale orală, este de 0,050—0,200 g/zi, administrat de obicei după mese. În situaţii de urgenţă, poate fi administrat pe cale intravenoasă, în doză de 0,050—0,200 g/zi ; doza nu trebuie să depăşească 0,300 g/zi. Poate fi folosit ca medicament diuretic şi la copilul mai mare de 7 ani, doza iniţială fiind de 0,025 g pe cale orală, doză care poate fi mărită cu încă 0,025 g în cursul aceleiaşi zile.

Acidul etacrinic trebuie păstrat ca diuretic „de rezervă", pentru bolnavii care nu răspund la alte diuretice şi în special pentru tratamentul edemului pulmonar acut, al insuficienţei renale acute şi al insuficienţei cardiace congestive. Nu se administrează niciodată în : insuficienţă hepatică acută, aritmii cardiace, alcaloză, hipopotasemie. În tot cursul tratamentului, bolnavul va primi un supliment de potasiu (clorură de K 3—4 g/zi), fructe, cartofi şi va fi urmărit în permanenţă (diureza, ionograma serică şi urinară, greutatea corporală).

Scanned with OKEN Scanner

Antagonişti ai aldosteronului

Spironolactona este o substanţă care antagonizează competitiv acţiunea aldosteronului (vezi „Hormonii"), cu efect opus acestuia. Spironolactona nu este activă decît în prezenţa suprarenalelor care secretă aldosteronul şi împiedică efectul antidiuretic al aldosteronului. El acţionează împiedicînd reabsorbţia sodiului, în ramura ascendentă a ansei Henlé şi a tubului distal. Din această cauză urina este alcalină şi bogată în Na şi Cl, dar săracă în K, amoniu şi ioni de hidrogen. Efectul diuretic se instalează după 24—48 de ore de la ingestie şi durează 2—3 zile după încetarea tratamentului. În cazul în care spironolactona este asociată cu alte diuretice (de ex., furosemid sau tiazidice), se produce o diureză şi mai importantă, cu scăderea concomitentă a efectelor secundare (hipopotasemia produsă de diureticele obişnuite). Se descriu şi efecte anabolizante.

Produsul românesc *(Spironolactonă)* este prezentat în drajeuri de 0,025 g. Doza, la adult, pe cale orală este de 0,100—0,200 g/zi.

Spironolactona este folosită în tratamentul cirozei, al insuficienţei cardiace, al sindroamelor nefrotice, al hipertensiunii arteriale. Efectele sînt deosebit de evidente, cînd la aceşti bolnavi există un grad important de hiperaldosteronism.

În cursul tratamentului, se va administra sodiu (pentru a se evita hiponatremia) şi se va controla ionograma serică (pericol de hiperpotasemie) şi urinară.

Triamterenul este un diuretic cu efect intens şi de scurtă durată, în comparaţie cu spironolactona (deşi are mecanism de acţiune diferit). Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi spironolactona.

Diuretice osmotice

Sînt substanţe care interferează mecanismul de concentrare a urinii în tubii renali, deoarece după filtrarea glomerulară, nu se mai produce reabsorbţia, producînd o diureză apoasă.

Manitolul este un polialcool derivat din manoză, folosit pentru administrarea parenterală (perfuzie intravenoasă), în concentraţie de 10% şi 20% şi este folosit acolo unde este nevoie de o diureză apoasă (intervenţii chirurgicale, intoxicaţii cu barbiturice). Este folosit ca „depletiv cerebral"; în tratamentul edemului cerebral sau în tratamentul glaucomului, deoarece scade tensiunea oculară. Poate fi folosit pentru „forţarea" diurezei la bolnavii cu insuficienţă renală acută, administrîndu-l pe cale intravenoasă, în doze de 12,5—25 g, sub formă de soluţie 20%. Dacă în timp de o oră, diureza este peste 40 ml/oră, se administrează în continuare manitol pe aceeaşi cale, dar în concentraţia de numai 10%. Dacă nu apare diureza, se sistează terapia cu manitol, din cauza pericolului de încărcare a patului vascular şi de edem pulmonar acut. Nu va fi administrat bolnavilor deshidrataţi sau celor cu insuficienţă cardiacă ; nu va fi asociat transfuziilor de sînge, deoarece aglutinează hematiile.

Ceaiuri medicinale diuretice

Florile de albăstrele, frunzele de mesteacăn, frunzele de merişor, mătasea de porumb, rădăcina osul-iepurelui, rizomii de pir, seminţele de măceşe, coada calului, toate aceste plante intră în compoziţia unui ceai diuretic *(Ceai diuretic nr. 1)*.

Scanned with OKEN Scanner

Zămoşiţa, codiţele de cireşe, mătasea de porumb, coada calului, coada şoricelului, toate aceste plante intră în compoziţia unui ceai *(Ceai diuretic nr. 2)*, care favorizează creşterea diurezei şi este un bun calmant ; prin azulenul din coada şoricelului are acţiune antiseptică.

Aceste două ceaiuri se beau alternant, de 2—3 ori pe zi timp îndelungat.

Medicaţia aparatului digestiv

Terapia bolilor digestive este foarte complexă, folosindu-se medicamente pentru profilaxia bolilor digestive, ca şi în scop curativ. Unele din medicamente au o acţiune locală sau o acţiune directă asupra tubului digestiv ; alteori, efectele terapeutice asupra tubului digestiv sînt secundare, efectul principal fiind cu totul în alt teritoriu al organismului (de ex., pe sistemul nervos central sau pe sistemul nervos vegetativ).

În mod obişnuit medicamentele care acţionează asupra tubului digestiv se împart în două grupe :

— substanţe cu acţiune asupra secreţiilor digestive (gastrice, duodenale, pancreatice, biliare) ;

— substanţe care influenţează motilitatea tubului digestiv.

Efectele lor terapeutice vor fi de stimulare, de substituţie sau de inhibare a secreţiilor digestive, de stimulare sau de inhibare a motilităţii.

Medicaţia tubului digestiv cuprinde încă substanţe antiinfecţioase, antiparazitare, antitumorale, antilitiazice, ca şi substanţe folosite pentru explorările paraclinice (substanţe de contrast).

Substanţe stimulante ale secreţiilor digestive

În mod fiziologic, secreţia gastrică de HCl şi de gastrină este declanşată prin mecanisme reflexe, impulsurile aferente fiind reprezentate de variaţi stimuli : psihici (de ex., vederea, mirosul, gustul alimentelor), distensia gastrică şi unele substanţe chimice. Dintre substanţele de prim ordin în declanşarea secreţiei gastrice, sînt substanţele parasimpaticomimetice (acetilcolina) şi gastrina. Calea efectoare a tuturor reflexelor este reprezentată în principal de nervul vag. Practica clinică foloseşte puţin sau deloc substanţe parasimpaticomimetice, deoarece acţiunea lor principală se exercită în cu totul alte domenii.

Alcoolul etilic, în soluţie de 10%, stimulează secreţia gastrică prin acţiune locală.

Cafeina este un bun stimulent al secreţiei gastrice, prin mecanisme centrale şi prin reflexe locale, declanşate în special de gustul ei amar. Nu este bine tolerată de bolnavii care au hiperaciditate gastrică şi, din această cauză, nu va fi recomandată acestor bolnavi.

Histamina stimulează puternic secreţia gastrică (creşte volumul secreţiei gastrice şi cantitatea de HCl), acţionînd prin excitarea celulelor glandulare parietale din zona fundică a stomacului. Se foloseşte mai ales în scop de diagnostic, pentru executarea chimismului gastric şi, în mod deosebit, pentru a determina secreţia maximală. În acest scop, doza folosită este de 0,010 mg/kilocorp (10 mcg/kilocorp), putînd creşte cantitatea pînă la 0,040 mg/kilocorp (40 mcg/kilocorp).

Produsul românesc *(Histamină)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă

Scanned with OKEN Scanner

injectabilă 0,1‰ (0,1 mg/ml) şi 1‰ (1 mg/ml).

Substanţele amare sînt glicozizi sau alcaloizi din plante, care din cauza gustului amar stimulează apetitul, în mod reflex, precum şi secreţia gastrică. Forma medicamentoasă de administrare este tinctura (de obicei ca tincturi compuse sau siropuri tonice), care sînt administrate în mod obişnuit cu 20—30 de minute înainte de mesele principale.

Tinctura amară este o tinctură compusă, preparată din : frunze de trifoi, rădăcini de genţiană, coji de portocale, frunze de pelin. Se administrează înaintea meselor principale, cu 20—30 de minute, în doză de 3—10 ml/zi. Doza, la copil, este de 1/4 ml/zi.

Un sirop tonic *(Hecogen)* conţine tinctură de genţiana, tinctură de cola, glicerofosfat de sodiu şi extract de ficat. Are acelaşi mecanism de acţiune ca şi tincturile amare, fiind folosit pentru stimularea poftei de mîncare, mai ales în convalescenţa unor boli infecţioase sau debilitate fizică de cauză diferită. Doza, la adult, este de 3—5 linguriţe/zi, administrate înainte de mese ; la copilul mai mare de 2 ani, doza este de 2 linguriţe/zi.

Coleretice şi colecistokinetice

Sînt medicamente de origine vegetală, animală sau sintetice, dar cu mecanisme de acţiune diferite.

Substanţele *coleretice* au ca efect principal creşterea cantităţii de bilă pe care o secretă ficatul (de obicei, produce o bilă diluată, denumită acţiune hidrocoleretică). Substanţele *colecistokinetice* măresc cantitatea de bilă expulzată în intestin, prin acţiune de stimulare a vezicii biliare (pe care o golesc) şi prin relaxarea sfincterului Oddi.

Alimentele grase (untdelemnul, smîntîna, gălbenuşul de ou, frişca) au acţiune colecistokinetică ; sînt folosite, în practica curentă, pentru a uşura eliminarea bilei sau pentru efectuarea probei Boyden. Nu se poate face o separare precisă între efectul coleretic şi colecistokinetic ; din această cauză, aceste substanţe au efecte coleretice şi colecistokinetice, în grade diferite.

Bila îşi datoreşte efectele farmacoterapice conţinutului ei în acizi biliari (preparatele care conţin bilă au o acţiune coleretică intensă).

Substanţele-medicament, folosite în practică, au în componenţa lor una coleretică şi alta colecistokinetică, şi sînt folosite în : diskinezia veziculară hipotonă, hipotonia veziculară după intervenţii chirurgicale pe căile biliare sau ca sechele ale hepatitei acute virale, angiocolecistitele cronice, constipaţia cronică cauzată de hipocolie.

Nu se administrează în : diskinezia biliară hipertonă, icterul obstructiv de orice cauză, inflamaţia acută a căilor biliare (colecistită şi angiocolită), hepatita acută virală în perioada de stare, litiază biliară (după o colică biliară recentă), gastroenterocolite.

Cinarina este principiul activ al unui coleretic de origine vegetală (extractul apos deproteinizat din frunzele de *Cynara scolimus).* Produsul românesc *(Anghirol)* este prezentat sub formă de soluţie pentru administrare orală şi sub formă de drajeuri. Este foarte greu să se aprecieze activitatea terapeutică. Tratamentul, la adult, se efectuează în felul următor : în prima săptămînă,

Scanned with OKEN Scanner

doza este de 3 ori cîte 10 picături/zi, în a 2-a săptămînă, doza este de 3 ori cîte 20 de picături/zi, în a 3-a săptămînă, doza este de 3 ori cîte 30 picături/zi. Drajeurile se administrează cîte 2 de 3 ori/zi. Durata tratamentului este de 3 săptămîni, apoi pauză timp de o lună şi se reia tratamentul. Se pot produce şi reacţii adverse, dar sînt foarte rare : ameţeli, greţuri, senzaţie de căldură.

Extractul de boldo este un coleretic slab şi bine tolerat. Produsul românesc *(Boldocolin)* este prezentat sub formă de soluţie pentru uz intern, conţinînd pe lîngă extractul de boldo şi acid salicilic şi carbonat de magneziu. Doza, la adult, şi la copilul peste vîrsta de 7 ani, este de 3 linguriţe/zi, luat în ceai sau în sifon cu 30 de minute înainte de mesele principale, după care bolnavul va sta în decubit lateral drept timp de 1/2 de oră.

Feniletilcarbinolul este un coleretic de sinteză mai eficient decît cele descrise. Produsul românesc *(Carbicol)* este prezentat sub formă de capsule, care conţin 0,100 g feniletilcarbinol şi 0,200 g ulei de parafină. Se administrează numai la adulţi, doza zilnică fiind de 2—3 capsule, care se vor ingera în timpul meselor principale.

Fierea de bou (cu efectele descrise) este un coleretic bun. Produsul românesc *(Colebil)* este prezentat sub formă de drajeuri, care pe lîngă bila uscată de bou mai conţin şi salicilat de sodiu (coleretic minor) şi metenamină ca dezinfectant intestinal. Doza, la adult, este de 1—3 drajeuri de 3 ori/zi, după mese. La copilul mai mare de 7 ani, doza zilnică este de 1 drajeu de 3 ori/zi.

Acidul dehidrocolic este un bun coleretic, uşor laxativ şi slab diuretic. Produsul românesc *(Fiobilin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,250 g sau sub formă de soluţie apoasă injectabilă 10% în fiole de 10 ml (1 g/fiolă). Administrat oral, este bine tolerat şi numai rareori se înregistrează scăderea tensiunii arteriale şi bradicardie. Doza orală, la adult, este de 1—2 comprimate de 3 ori/zi, după mese, timp de 15—20 de zile. La copilul mai mare de 7 ani, doza este de 1/2—1 comprimat de 1—2 ori/zi.

Peptona şi *sulfatul de magneziu* sînt asociate într-un medicament colecistokinetic românesc *(Peptocolin)*, cu o bună activitate digestivă. Este prezentat sub formă de granule, care conţin : sulfat de magneziu 20 g şi peptonă 5 g pentru 100 grame granule. Doza, la adult, este de 1—2 linguriţe/zi, de solubilizat în 150 ml apă călduţă, care va fi administrată dimineaţa pe nemîncate, după care bolnavul va sta culcat pe partea dreaptă timp de 20 de minute. La copilul peste 5 ani, doza este de 1/2—1 1/2 linguriţă/zi, solubilizată în 100 ml apă călduţă.

Sulfatul de magneziu, soluţia 30%, introdus prin sondă în duoden, relaxează sfincterele biliare şi produce golirea vezicii. Este folosit în tratamentul diskineziilor biliare şi al colecistopatiilor cronice.

Un produs complex (Rowachol), prezentat în soluţie pentru administrare orală, conţine : mentol, pinen, borneol, camfor, lineol. Acţionează ca stimulant al secreţiei biliare şi ca moderat antispastic. Este folosit în cure de lungă durată, în tratamentul litiazei biliare. Doza, la adult, este de 3—5 picături de 4—5 ori/zi, administrat pe o bucată de zahăr, cu 15—20 de minute înainte de mese.

Scanned with OKEN Scanner

Substituente ale secreţiilor digestive

Sînt medicamente folosite în tratamentul unor boli digestive (gastrice sau pancreatice) sau al unor boli apărute postoperator (colecistectomie, pancreatectomie, gastrectomie), în care se asociază adeseori o insuficienţă a secreţiilor digestive de : HCl, pepsină, fermenţi pancreatici etc.

Acidul clorhidric diluat este o medicaţie substitutivă în hipo- sau anaclorhidrii. Medicamentul ameliorează simptomatologia datorită deficitului (dureri în epigastru, eructaţii, distensie abdominală, greaţă şi frecvent diaree), dar nu influenţează anaclorhidria (existentă în anemia Biermer sau în neoplasmele gastrice). Practic, se foloseşte soluţia 10% de HCl diluat oficinal, din care se administrează 2—4 ml, într-un pahar de apă, de obicei în timpul meselor. Tratamentele vor fi scurte, deoarece dacă este administrat timp îndelungat afectează dentiţia.

Pepsina este un ferment proteolitic, obţinut din mucoasa stomacului de porc, fiind folosită ca pulbere sau comprimate, în cantitate de 0,2—0,5 g, luată după mesele principale. Acest ferment nu este activ decît în pH acid ; din această cauză, se asociază, în mod obligatoriu, cu o soluţie de HCl diluat 1—3% sau cu oricare alt acid.

Preparatul românesc *(Acidopeps)* este prezentat sub formă de comprimate, care conţin 0,5 g acid glutamic hidrocloric şi 0,1 g pepsină 1%. Toleranţa produsului este bună. Poate fi folosit cu rezultate bune în hipo- şi anaclorhidrie (de ex., anemia Biermer) sau în diareea gastrogenă. Nu se administrează în : ulcer gastric sau duodenal, hiperaciditate gastrică. Pot să apară rareori reacţii adverse ca : greţuri, vărsături, diaree. Doza, la adult, este de 1—3 comprimate/zi, luate de 3 ori pe zi, înainte de mese. La copilul între 3 şi 5 ani, doza este de 1/4—1/2 comprimat de 3 ori/zi.

Fermenţii proteolitici, lipolitici şi amilolitici — tripsina, lipaza, amilaza — sînt secretaţi de pancreasul exocrin şi sînt folosiţi în insuficienţa pancreasului exocrin, în colecistopatii sau ca adjuvant în colite sau enterocolite.

Produsul românesc *(Triferment)* conţine : tripsină, lipază, amilază. Doza, la adult, este de 3—6 drajeuri/zi ; la copil, doza este de 1—2 drajeuri/zi. Se administrează în timpul meselor.

Un alt produs (Cotazym forte) conţine : tripsină, amilază, celulază şi extract purificat de bilă. Este prezentat în drajeuri şi folosit ca tratament substitutiv în insuficienţa pancreatică sau duodenală, avînd şi uşoare efecte coleretice. Doza, la adult, este de 1—3 drajeuri/zi, de luat în timpul sau după mese. Nu se sfărîmă în gură, deoarece aciditatea gastrică îi reduce activitatea.

Un alt preparat (Festal) conţine : lipază pancreatică, amilază pancreatică, proteaze pancreatice, hemiceluloză şi bilă uscată de bou. Are aceleaşi acţiuni şi aceleaşi indicaţii terapeutice.

Substanţe inhibante ale secreţiilor digestive

Sînt numeroase boli, în care secreţia de HCl şi de pepsină este crescută foarte mult peste valorile normale, care generează o patologie uneori cu complicaţii grave : ulcer gastric şi duodenal sau hiperaciditate gastrică.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele care combat excesele de HCl şi pepsină sînt folosite pe scară largă, diminuînd sau inhibînd secreţia acidă, folosirea lor raţională constituind în mod frecvent baza terapiei ulceroase.

Secreţia gastrică excesivă poate fi influenţată prin măsuri diferite : eliminarea stimulilor secreţiei gastrice (psihici, mecanici, chimici) ; regim igieno-dietetic : sedative ale sistemului nervos central ; scăderea secreţiei gastrice, prin medicamente cu acţiune anticolinergică ; substanţe antiacide (neutralizante şi alcalinizante) şi substanţe protectoare ale mucoasei gastrice şi duodenale.

Deprimantele sistemului nervos central (vezi cap. „Substanţe deprimante ale SNC") formează un grup de medicamente, care influenţează slab secreţia gastrică, prin suprimarea stimulilor care generează secreţia în exces. Aceste medicamente sînt folosite în mod practic, ca adjuvante ale terapiei antiulceroase.

Parasimpaticoliticele (vezi cap. „Substanţe cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ") sînt medicamente care reduc secreţia de acetilcolină (reduc stimulul secretor colinergic). Efectul farmacoterapic depinde de produsul folosit, de doză şi de calea de administrare. Sînt medicamente care scad secreţia gastrică nocturnă, post- şi interprandială, dar nu influenţează boala ulceroasă. Pentru aceste motive, vor fi folosite în tratamentul puseului acut de ulcer (gastric sau duodenal). Sînt administrate seara înainte de culcare sau cu 30—40 de minute înainte de mesele principale, pentru a scădea secreţia postprandială.

Atropina scade aciditatea totală şi volumul sucului gastric, fără a o reduce complet, chiar dacă este folosită doza terapeutică maximă. Efectul este evident la bolnavii cu mare hipersecreţie şi durează aproximativ 3—4 ore. Doza, la adult, este de 1—2 mg, administrate subcutanat, de obicei după amiază. Produce nenumărate reacţii adverse : uscăciunea gurii, greutate la micţiune, tulburări de vedere, tahicardie. Nu se administrează la glaucomatoşi şi la prostatici.

Propantelina (Neopepulsan, Pro-Banthine) este o bază cuaternară de amoniu, cu efecte antispastice şi antisecretorii, prin acţiune parasimpaticolitică. Se administrează în boala ulceroasă, în spasme ale tubului digestiv, 0,015 g de 3—4 ori/zi. Nu se administrează la glaucomatoşi sau la cei cu boli cardiace severe.

Antiacide

Antiacidele sînt substanţe care intră în reacţie cu acidul clorhidric din stomac, pe care îl neutralizează, combătînd hiperaciditatea gastrică. Reprezintă o medicaţie simptomatică, fără să vindece sau să rărească puseurile bolii ulceroase. Ele vor fi administrate între 1 oră şi $1^1/_2$ oră după mese, deoarece acţiunea lor va dura numai între perioadele de evacuare a stomacului. Medicamentele antiacide sînt folosite mai ales sub formă de pulberi compuse, sau sînt asociate cu substanţe parasimpaticolitice, în diferite produse farmaceutice.

După modul de acţiune, se împart în : alcalinizante, neutralizante, adsorbante şi protectoare.

Substanţele alcalinizante sînt solubile în apă şi în sucul gastric. Prezintă neajunsul că, dacă sînt administrate în exces, alcalinizează conţinutul gastric, ducînd aproape de regulă la o hipersecreţie reactivă de acid clorhidric sau, dacă sînt resorbite, pot genera alcaloză (atenţie la

Scanned with OKEN Scanner

bolnavii ulceroşi cu insuficienţă renală).

Bicarbonatul de sodiu, alcalinizant cu acţiune rapidă, dar de scurtă durată, este prezentat în comprimate de 0,5 g. Este antiacid, neutralizînd sucul gastric hiperacid. Administrat timp îndelungat, bicarbonatul de sodiu, împreună cu carbonatul de calciu şi alte substanţe alcaline (de ex., lapte), determină sindromul lapte-alcaline, ale cărui manifestări sînt hipercalcemie şi litiază renală, mergînd pînă la insuficienţă renală. Doza de bicarbonat de sodiu la adult este de 2—3 g odată, rezervat în special ulcerului gastric în puseu acut, cu hiperaciditate. Produce unele reacţii adverse : distensie abdominală prin eliminare de bioxid de carbon ; alcaloză, după doze mari, prin resorbţie ; hiperaciditate gastrică reacţională.

Substanţele neutralizante sînt insolubile în apă, dar solubile în acid clorhidric, neutralizînd în acest fel aciditatea gastrică. Prezintă avantajul că nu alcalinizează niciodată conţinutul gastric şi nici nu modifică rezerva alcalină, dacă sînt administrate în exces.

Carbonatul de calciu este un medicament neutralizant, folosit în hiperaciditatea gastrică. Dacă este administrat în exces, ajuns în intestin, produce constipaţie, efect folosit în tratamentul afecţiunilor diareice acute. Doza, la adult, este de 10—20 g/zi, sub formă de pulberi simple sau compuse. Dacă nu se urmăreşte constipaţia, carbonatul de calciu se asociază cu oxid de magneziu.

Oxidul de magneziu (magnezia usta) este cel mai bun neutralizant, bun protector al mucoasei şi cu efecte laxative. Se administrează fie ca atare, fie în pulberi compuse, în doză de 0,5—1 g de 3—4 ori/zi. Poate fi folosit şi ca laxativ, în doză de 5—10 g/zi.

Hidroxidul de aluminiu sau *alucolul* este un inhibitor al pepsinei şi un bun neutralizant. Din reacţia cu acidul clorhidric, rezultă clorura de aluminiu, care nu se resoarbe. Dacă este administrat timp îndelungat, împiedică resorbţia intestinală a fosforului. Se administrează ca pulbere simplă sau compusă, în doză de 0,5—2 g, după fiecare masă.

Un preparat românesc *(Calmogastrin)*, care conţine hidroxid de aluminiu şi extract de beladonă, este prezentat sub formă de comprimate şi este folosit în tratamentul bolii ulceroase, al hiperacidităţii sau ca medicament protector al mucoasei gastrice, în tratamentele cu hormoni glucocorticoizi. Nu se administrează la bolnavii cu hipoaciditate gastrică sau cu ahilie gastrică sau la glaucomatoşi (din cauza extractului de beladonă).

Un alt preparat românesc *(Ulcomplex)* conţine hidroxid de aluminiu, meprobamat şi butilscopolamină *(Scobutil)*, care neutralizează acidul clorhidric, şi are efecte sedative şi antispastice. Doza, la adult, este de 1 comprimat de 3 ori/zi.

Substanţele adsorbante şi *protectoare* sînt medicamente insolubile în apă şi acid clorhidric. Sînt inerte chimic, dar din cauza suprafeţei lor mari de contact, protejează mucoasa gastrică, comportîndu-se ca pansamente gastrice. Valoarea lor terapeutică este redusă şi au şi efect constipant.

Caolinul sau *bolus alba* se obţine prin purificarea argilei ; este un silicat hidratat de aluminiu, adsorbant şi constipant, folosit sub formă de pulbere, în cantitate de 5—10 g/zi.

Bismutul subnitric este un slab adsorbant şi antidiareic. Se adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trează cu prudenţă, deoarece la bolnavii cu obstrucţii intestinale produce fenomene toxice, din cauza faptului că sub acţiunea florei intestinale se formează nitriţi, cu methemoglobinemie şi colaps.

Un preparat românesc *(Ulcerotrat)* conţine bismut subnitric, carbonat de magneziu, bicarbonat de sodiu, cortex frangulae şi radix calami. Acest medicament posedă efecte alcalinizante, neutralizante şi adsorbante. Doza, la adult, este de 2 comprimate, de administrat imediat după masă ; la copilul între 7 şi 15 ani, doza este de 1/2—1 comprimat de 3 ori/zi, după mese.

Bismutul carbonic intră în compoziţia unui preparat românesc *(Gastrosedol),* care mai conţine cărbune medicinal, magnezie carbonică şi silicat hidratat de aluminiu, cu acţiune adsorbantă şi laxativă. Doza, la adult, este de 2—3 linguriţe/zi ; la copilul între 7 şi 15 ani, doza este de 1/2—1 linguriţă/zi.

Fibrina uscată de bou protejează mucoasa gastrică şi se comportă ca un antiacid. Se îmbibă cu suc gastric şi se formează un gel, scăzînd aciditatea gastrică timp de 3—4 ore. Volumul fibrinei creşte de 3—4 ori, ceea ce reduce apetitul. Este folosită în tratamentul obezităţii, la cei cu polifagie. Preparatul românesc *(Gastrofibran)* este un produs de fibrină, prezentat în comprimate de 0,400 g pulbere de fibrină, purificată şi uscată. Se foloseşte ca medicament antiulceros, doza la adult fiind de 1—2 comprimate de 3 ori/zi, între mese.

Substanţe stimulante ale motilităţii digestive

Neostigmina, substanţă parasimpaticomimetică, stimulează motilitatea intestinală, fiind utilă bolnavilor cu vagotomie sau cu ileus paralitic. Produsul românesc *(Miostin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,015 g şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă 0,05%, în fiole de 1 ml (0,5 mg/fiolă). Doza, la adult, este de 1—2 comprimate sau 1/2—2 fiole/zi, administrate subcutanat sau intravenos.

Substanţele emetizante produc voma, fie printr-un mecanism central (prin acţiune pe centrul vomei din bulb), fie printr-un mecanism periferic (de ex., ipeca). Sînt însă medicamente puţin folosite în practică, din cauza frecventelor reacţii adverse de care sînt răspunzătoare.

Purgative. Sînt medicamente care determină sau uşurează evacuarea scaunului. Clasificate din punct de vedere al intensităţii acţiunilor, se împart în : *laxative* (medicamente a căror acţiune este blîndă), *purgative* (medicamente cu acţiune moderată) şi *drastice* (medicamente cu acţiune deosebit de puternică).

Mecanismele lor de acţiune sînt deosebite : osmotice (creşterea volumului conţinutului intestinal, lubrifiere) sau prin iritaţie locală.

Purgativele au efect după 8—10 ore, fapt pentru care se recomandă să fie administrate numai seara, înainte de culcare. Sînt folosite în combaterea constipaţiei cronice (prin hipotonie intestinală sau hiporeflexie), de ex. la bolnavii în vîrstă sau la cei foarte sedentari ; sînt folosite, pentru înmuierea scaunului şi pentru evitarea iritaţiilor rectului, la bolnavii cu fisuri anale. Sînt folosite obligatoriu, după terminarea unui tratament antihelmintic, sau ca adjuvante ale diureticelor (ajută la eliminarea apei prin scaun). Nu se administrează în : insuficienţa hepatică şi renală gravă, constipaţia spastică, afecţiuni

Scanned with OKEN Scanner

diareice acute severe, graviditate, perioada ciclului menstrual.

Purgative care ajută la progresia bolului fecal :

Glicerina, laxativ uşor, este folosită mai ales în practica pediatrică sub formă de supozitoare.

Uleiul de parafină acţionează lubrifiind conţinutul intestinal şi ajută astfel la progresia bolului fecal. Se administrează într-o singură priză de 20—30 ml, seara, mai ales bolnavilor cu hemoroizi, recent operaţi sau cu fisuri anale. Nu este digerat.

Purgative care măresc conţinutul intestinal :

Mucilagiul vegetal din alga *Carageen* acţionează ca purgativ prin mărirea volumului şi stimularea peristaltismului intestinal. Este un laxativ blînd, folosit în special în tratamentul constipaţiei cronice. Produsul românesc *(Galcorin)* este prezentat sub formă de granule. Doza, la adult, este de 3—6 linguriţe/zi ; la copil, doza este de 1—3 linguriţe/zi. Se dă în 3 prize, înainte de mese, în apă, compot sau lapte.

Purgativele saline — sulfatul de magneziu şi sulfatul de sodiu — cresc conţinutul intestinal, prin reţinerea echivalentului osmotic de apă. Doza, la adult, este de 15—30 g, într-un pahar de apă, iar efectul se obţine după 3—4 ore. Dacă sînt folosite soluţii hipertone, purgaţia se obţine după 8—10 ore, dar şi cu deshidratarea organismului prin atragerea apei în intestin.

Purgative iritante :

Uleiul de ricin este saponificat în intestinul subţire, în prezenţa sărurilor biliare, punînd în libertate principiul activ, care este acidul ricinoleic, care stimulează peristaltismul şi accelerează tranzitul. Dacă se urmăreşte o evacuare rapidă, doza eficientă este de 10—20 ml. Are neajunsul că în mediu alcalin are un gust cu totul neplăcut, ceea ce obligă ca după uleiul de ricin să se administreze o substanţă acidă.

Compuşii antrachinonici (extracte vegetale) intră în compoziţia unui produs românesc *(Cortelax),* prezentat în drajeuri, fiind rezervat numai adulţilor în doza de 1—3 drajeuri care se dau seara.

Oxifenisatina este un puternic stimulant al colonului, substanţa de bază fiind înrudită cu fenolftaleina. Produsul românesc *(Fenisan)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,005 g. Doza, la adult, este de 1—2 comprimate, administrate numai seara, la copilul de peste 5 ani, doza este de 1/2—1 1/2 comprimate. S-au înregistrat numeroase reacţii adverse (tulburări renale, fenomene alergice), iar folosirea îndelungată realizează tablouri clinice asemănătoare cu hepatita acută virală sau hepatita cronică agresivă. Este absolut contraindicat în bolile hepatice.

Dioctilsulfosuccinatul de sodiu este o substanţă înrudită cu fenolftaleina, cu acţiune laxativă. Produsul românesc *(Sintolax)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,050 g şi sub formă de sirop în concentraţie de 0,25 g%. Doza, la adult, este de 2—3 drajeuri/zi, în 2—3 prize, sau 4—6 linguriţe de sirop pe zi ; la copilul peste 7 ani, doza este de 1/2—1 linguriţă de sirop pe zi.

Fenolftaleina este o substanţă sintetică, asemănătoare antrachinonei, care acţionează numai asupra colonului şi este solubilă în mediu alcalin. Este principiul activ a numeroase purgative. Este bine suportată, reacţiile adverse fiind foarte rare : erupţii, colici, vărsături. Se elimină pe cale renală.

Scanned with OKEN Scanner

Fenolftaleina + ciocolată intră în compoziţia unui preparat *(Ciocolax)* prezentat în comprimate. Doza, la adult, este de 1/2—1 comprimat seara. Copiilor mai mari de 3 ani li se poate da 1/4—1/2 comprimat, seara.

Fenolftaleina + bilă de bou intră în compoziţia altui preparat românesc *(Carbocif)*, care se administrează seara la culcare. La adult, doza este de 2 comprimate ; la copilul peste 7 ani, doza este de 1/2—1 comprimat.

Fenolftaleina este principiul activ şi al unui purgativ produs în ţara noastră *(Lichior purgativ)*, care se administrează numai la adulţi : la început 1/2 flacon, apoi peste 1—2 ore restul flaconului.

Fenolftaleina în emulsie în oleul de parafină constituie un alt produs românesc *(Purgofen)*, din care se administrează, seara, 1/2 lingură numai la adulţi.

Substanţe inhibante ale motilităţii digestive

Motilitatea digestivă este exagerată în foarte numeroase boli. Pentru combaterea peristaltismului anormal, se folosesc medicamente care acţionează asupra musculaturii netede intestinale (fie prin mecanism direct, fie prin intermediul sistemului nervos vegetativ), cît şi prin protejarea mucoasei intestinale de stimulii care declanşează peristaltismul exagerat.

Antiemeticele sînt medicamente care opresc actul vomei, acţionînd printr-un mecanism central (asupra centrilor bulbari ai vomei sau zonelor chemoreceptoare), pe căile nervoase sau în periferie asupra receptorilor sensitivi. Sînt medicamente cu largă întrebuinţare, pentru a trata vărsăturile postmedicamentoase, din sindroamele labirintice, după narcoză, din cursul sarcinii toxice etc.

Clorpromazina este un derivat fenotiazinic cu efect antiemetic. Produsul românesc *(Clordelazin)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,025 g. Doza, la adult, pe cale orală, este de 0,025—0,050 g de 3 ori/zi. Cînd calea orală nu poate fi deloc abordată, se foloseşte calea intramusculară, folosindu-se o soluţie apoasă injectabilă 0,5% (Plegomazin), prezentată în fiole de 4 ml (0,025 g/fiolă).

Proclorperazina este un antiemetic de origine fenotiazinică. Produsul românesc *(Emetiral)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,005 g şi sub formă de supozitoare de 0,005 g şi de 0,025 g. Supozitoarele sînt de preferat, deoarece drajeurile pot fi eliminate prin vărsături. Doza, la adult, este de 2—3 supozitoare/zi. Reacţiile adverse sînt foarte rare.

Tietilperazina, derivat fenotiazinic, este un antiemetic mai bun decît proclorperazina. Produsul fabricat în ţara noastră *(Torecan)** este prezentat sub formă de drajeuri de 6,5 mg, şi sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 1 ml (6,5 mg/fiolă). Doza, la adult, este de 1—3 drajeuri/zi ; în caz de intoleranţă digestivă, la adult, se administrează 1 fiolă pe cale parenterală (subcutanat, intramuscular sau, în cazuri speciale, chiar intravenos).

Antispasticele sînt medicamente folosite pentru a diminua motilitatea digestivă exagerată (în : boală ulceroasă, colită spastică, diskinezie biliară hipertonă, colici intestinale şi biliare etc.). În acest scop, se folosesc : *papaverina* (vezi „Vasodilatatoare periferice"), *parasimpaticolitice* (vezi „Substanţe cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ").

* In cooperare cu Sandoz (Elveţia)

Scanned with OKEN Scanner

Antidiareicele sînt medicamente folosite ca tratamente adjuvante ale diareilor acute, scăzînd peristaltismul intestinal exagerat. Ele sînt numai medicamente simptomatice, deoarece tratamentul principal este etiologic sau patogenic.

Bismutul subnitric şi *caolinul* (vezi „Inhibante ale secreţiilor digestive"), *substanţele mucilaginoase*, substanţele care protejează mucoasa digestivă de acţiunea stimulilor iritanţi, toate reduc în acest fel peristaltismul.

Derivaţii din opiu, prin conţinutul lor în morfină, cresc tonusul sfincterului anal şi scad peristaltismul intestinului subţire. Sînt folosiţi ca: *pulbere de opiu* (0,010—0,020 g), *extract de opiu* (0,005—0,010 g); *tinctură de opiu* (0,2 ml = 10 picături). Se recomandă să se folosească numai o singură dată, şi numai pentru tratamentul afecţiunilor diareice acute severe.

Metoclopramida este un bun antispastic şi antiemetic. Este folosită în boala ulceroasă, în gastroduodenită, ca şi pentru pregătirea tubului digestiv în scopul investigaţiilor paraclinice radiologice. Produsul folosit în ţara noastră (Reglan) este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g şi sub formă de soluţie injectabilă în fiole (0,010 g/fiolă). La adult, se administrează înainte de mesele principale, 1/2—1 comprimate de 3 ori/zi. În formele severe de tulburări digestive, se administrează parenteral (intramuscular sau intravenos), cîte o fiolă, care se poate repeta dacă este nevoie.

Ceaiuri medicinale

Florile de coada şoricelului, florile de gălbenele, florile de muşeţel, rădăcina de odolean, menta, păpădia, toate aceste plante intră în compoziţia unui ceai *(Ceaiul gastric nr. 1)*.

Florile de gălbenele, sunătoarea, coada şoricelului, troscotul, ţintaura, anasonul, coriandrul intră în compoziţia unui ceai *(Ceaiul gastric nr. 2)*, cu proprietăţi antiinflamatorii şi stimulante ale digestiei, care reduce borborismele şi este astringent. Este, de asemenea, şi un bun antispastic.

Se pot lua 2—3 ceaiuri călduţe în 24 de ore, alternînd aceste două ceaiuri.

Coaja de stejar, frunzele de nuc, rădăcină de cerenţel, coada racului, răchitanul, turiţa mare, cimbrişorul de cîmp, menta, intră în compoziţia unui ceai *(Ceai antidiareic)* cu proprietăţi astringente, care opreşte fermentaţia şi putrefacţia intestinală, avînd şi acţiune antispastică. Se iau 2—3 ceaiuri călduţe pe zi, de preferinţă neîndulcite sau îndulcite cu zaharină.

Coaja de cruşin, frunzele de roiniţă, volbura intră în compoziţia unui ceai *(Ceai laxativ)* care excită peristaltismul intestinal şi are efecte antispastice şi sedative. Seara la culcare, pe stomacul gol se ia un ceai; se poate repeta şi dimineaţa în aceleaşi condiţii.

Rădăcina de ghinţură, rizomii de obligeană, schinelul, ţintaura, pelinul, măceşele, coriandrul intră în compoziţia unui ceai *(Ceai tonic aperitiv)*, care excită pofta de mîncare (prin tonicele amare pe care le conţine). Poate fi administrat la convalescenţi, la inapetenţi. Ceaiul va fi luat cu 1/2 de oră înaintea meselor principale.

Coaja de cruşin, florile de coada şoricelului, frunzele de mentă, fructele de măceş, mătasea de porumb, rădăcina de păpădie, turiţa mare, rostopasca, volbura, sunătoarea intră în compoziţia unui ceai *(Ceai hepatic)*, cu efecte coleretice bune;

Scanned with OKEN Scanner

este, de asemenea, un bun antiinflamator şi decongestionant. Este şi uşor laxativ şi antispastic. Se beau 2—3 ceaiuri pe zi, calde, dintre care unul dimineaţa pe stomacul gol.

„Antiseptice" intestinale

Sînt medicamente care fac parte din grupul oxichinoleinelor sau al oxichinaldinelor, şi care împiedică multiplicarea germenilor în tubul digestiv (bacterii, fungi, protozoare). Sînt insolubile, deci nu se absorb. Sînt folosite în tratamentul diareilor acute, de cauză nespecifică ; de asemenea, pot fi folosite în disbacteriozele intestinale, secundare terapiei îndelungate cu antibiotice cu spectru larg, ca şi în tratamentul unor boli determinate de ciuperci sau de paraziţi intestinali (amibiază, lambliază).

Clorchinaldolul este un medicament foarte bine tolerat, pînă în momentul de faţă neînregistrîndu-se reacţii adverse. Produsul românesc *(Saprosan)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,100 g şi de microtablete de 0,010 g. Doza la adult este de 8—12 drajeuri/zi ; la copil doza este de 0,010 g (o microtabletă)/kilocorp/zi.

Cliochinolul (Vioform) + *fanchinona* (Entobex) + *oxifenoniul* (Antrenyl) intră în compoziţia unui preparat românesc *(Mexaform),* folosit ca antiseptic intestinal numai la adulţi (4—6 comprimate/zi). Este prezentat sub formă de comprimate. La copil, se foloseşte acelaşi preparat (Mexaform P), dar lipsit de oxifenoniu, prezentat sub formă de suspensie. Reacţiile adverse sînt numeroase : tulburări digestive (dureri abdominale, greţuri), accidente severe (nevrită optică, nevrite periferice, neuropatie mielopatică etc.), fenomene care apar după tratamente nejudicioase şi îndelungate. Poate produce şi sensibilizări severe, deoarece cliochinolul (Vioform) conţine iod. Nu se recomandă folosirea acestui preparat la bolnavii cu afecţiuni hepatice sau cu afecţiuni renale severe, la hipertiroidieni, la bolnavii sensibilizaţi la iod, la glaucomatoşi (din cauza oxifenoniului care este parasimpaticolitic), în stenoza pilorică.

Acelaşi medicament *(Mexaform)* asociat cu pancreatină (complex enzimatic proteolitic, lipolitic şi amilolitic), bromelină (substanţă proteolitică) şi acid dehidrocolic (coleretic), intră în compoziţia unui preparat (Mexase), folosit în tratamentul afecţiunilor digestive acute sau cronice, asociate de obicei cu insuficienţă fermentativă pancreatică. Doza, la adult, este de 3—6 drajeuri/zi, în 3 prize, în timpul sau imediat după mesele principale.

Broxichinolina şi *brombenzoxaldina* intră în compoziţia unui „antiseptic" intestinal (Intestopan), care are o mare activitate pentru că este bine micronizat. Doza, la adult, este de 4—8 comprimate/zi.

Furazolidona este un preparat de nitrofuran insolubil, care acţionează asupra florei patogene din tubul digestiv (Shigella, Salmonella etc.). Produsul românesc *(Furazolidon)* este prezentat în comprimate de 0,100 g. Doza, la adult, este de 4 comprimate/zi, la intervale de timp regulate.

„Hepatoprotectoare"

Ficatul, organ central în metabolismul organismului, prezintă tulburări importante în anumite boli, ca : hepatita acută virală, hepatita cronică, ciroza hepatică etc.

Medicamentele folosite, în scopul de a proteja hepatocitul sau de a a-

Scanned with OKEN Scanner

meliora unele funcţii hepatice perturbate, au primit denumirea generală de „hepatoprotectoare", denumire care pare cam improprie, deoarece valoarea terapeutică a acestor medicamente folosite pentru a proteja este, de obicei, foarte slabă.

Colina este un factor lipotrop, cu acţiune importantă în metabolismul fosfolipidelor şi al colesterolului, motiv pentru care se şi foloseşte. Produsul românesc *(Colisan)* este prezentat sub formă de soluţie pentru administrare orală. Doza, la adult, este de 3—6 linguriţe/zi, cu o oră înainte de masă. La copilul peste 7 ani, se administrează (ca şi la adult) 1—3 linguriţe/zi.

Inozitolul este un factor lipotrop, care acţionează în metabolismul colesterolului, al glucidelor şi în contracţia musculară. Produsul românesc, care conţine inozitol *(Tonozit)*, prezentat sub formă de comprimate, este folosit pentru prevenirea steatozei hepatice din unele intoxicaţii. Doza, la adult, este de 4—8 comprimate/zi (1 comprimat conţine 0,250 g) ; la copil, doza este de 1—2 comprimate/zi.

Arginina este un aminoacid cu rol important în ciclul ureii. Este folosită în insuficienţa hepatică gravă cu amoniemie, deoarece reduce cantitatea de amoniu. Produsul românesc *(Arginină-Sorbitol)* este prezentat în flacoane de 250 ml, pentru administrare intravenoasă, în care sorbitolul are rolul de „vehicul" pentru arginină şi este în acelaşi timp şi o sursă de energie (4 calorii/gram). Doza, la adult, este de 10—20 ml/kilocorp/zi, ritmul de administrare fiind de 40 de picături pe minut şi nu mai mult de 200 ml pe timp de o oră.

Un nou produs românesc *(Trofopar)*, prezentat sub formă de pulbere liofilizată (56 mg într-un flacon), conţine un factor hepatoprotector de origine animală. Se administrează intramuscular sau intravenos (perfuzie).

Numărul acestor medicamente este în continuă creştere, fără să se găsească produsul cu adevărat eficient în vindecarea unor boli hepatice severe.

Hormonii şi antagonişti ai hormonilor

Hormonii, produşi ai glandelor endocrine, sînt revărsaţi în torentul circulator, acţionînd pe această cale asupra ţesuturilor şi organelor. Sînt biocatalizatori, care reglează metabolismul intermediar, stimulează creşterea, nutriţia şi în final homeostazia organismului.

În practica medicală, întrebuinţarea lor principală este de substituenţi ai activităţii glandelor endocrine : să stimuleze unele glande care sînt deficiente sau să reducă activitatea excesivă a altor glande endocrine. Astăzi, majoritatea hormonilor sînt sintetizaţi în stare pură.

Sistemul endocrin al organismului acţionează ca un tot, care se reglează şi se influenţează reciproc (unii hormoni sînt sinergici în acţiunea lor, în timp ce alţii sînt antagonişti). Sistemul endocrin, în totalitatea lui, este sub controlul nemijlocit al sistemului nervos central, iar acesta la rîndul lui este sub influenţa hormonilor eliberaţi de diferite glande.

Hormonii corticosuprarenali

Priviţi comparativ cu alţi hormoni, au cea mai largă folosire în terapia modernă, fie că sînt produşi naturali, fie că sînt, în cele mai dese ca-

Scanned with OKEN Scanner

zuri, produşi de sinteză, care posedă o eficacitate terapeutică mult superioară.

Corticosuprarenala secretă trei feluri de hormoni : hormoni glucocorticoizi, dintre care cel mai important este cortizolul (hidrocortizon) ; hormoni mineralocorticoizi (aldosteronul) şi hormoni androgeni. Un adult tînăr secretă în 24 de ore 0,025 g cortizol, 0,002 g corticosteron şi 0,002 g aldosteron, cu variaţii importante în viaţa omului.

Cortizolul este repede metabolizat în ficat, eliminîndu-se ca metaboliţi în proporţie de 80% în primele 24 de ore, pentru ca după 48 de ore eliminarea să fie completă. Sînt boli foarte grave (de ex., şocul infecţios), unde cantitatea de cortizol din sînge este foarte mare, deoarece timpul de înjumătăţire, care pentru cortizol în mod normal este de 100 de minute, ajunge în cazul şocului la peste 5 ore. Metaboliţii sînt în marea lor majoritate glicuronoconjugaţi. Sînt şi situaţii în care metabolismul cortizolului este influenţat : de ex., fenilbutazona influenţează în sens negativ metabolizarea cortizolului ; excesul de bilirubină reduce metabolismul, din cauza competiţiei pentru glicuronoconjugare în celula hepatică, între cortizol şi bilirubină. În cursul sarcinii, din cauza solicitării celulei de către aceasta, metabolismul cortizolului se face mai încet.

Secreţia de cortizol este reglată nervos şi umoral : hormonul adrenocorticotrop al hipofizei anterioare (ACTH) ; hipotalamusul stimulează hipofiza pentru a produce ACTH ; corticala suprarenalei este stimulată de ioni de K şi de Na.

Glandele suprarenale au un rol fundamental în menţinerea homeostaziei, rol important în reglarea volumului şi compoziţiei umorilor organismului, şi rol important în răspunsul organismului faţă de agresiunile din mediul exterior (sub influenţa stressurilor din mediul exterior, creşte foarte mult activitatea secretorie a cortexului suprarenal).

Hormonii glucocorticoizi

Efecte metabolice :

1. *Metabolismul glucidic* este modificat apreciabil de hormonii glucocorticoizi. În caz de cortizol endogen (de ex., boala Cushing) sau în caz de folosire în scop terapeutic de cantităţi foarte mari, apar tulburări ale metabolismului glucidic, traduse prin scăderea toleranţei la glucoză şi creşterea glicemiei.

Hormonii glucocorticoizi scad folosirea periferică a glucozei (acţiune antiinsulinică) şi stimulează producerea de glucoză prin stimularea glucozo-6-fosfatazei hepatice ; stimulează neoglicogeneza hepatică pe seama proteinelor.

În aceste situaţii, creşte secreţia de insulină, conducînd la utilizarea mai judicioasă a glucozei, a sintezei de proteine şi a lipidelor. Dacă, folosind hormonii glucocorticoizi, pancreasul endocrin este insuficient, apare diabetul cortizonic, reacţie adversă de temut, dar care dispare în momentul în care s-a sistat terapia cu hormoni.

2. *Metabolismul proteic.* Excesul de hormoni glucocorticoizi are drept urmare exagerarea catabolismului proteic, însoţită de pierderi importante de proteine din masele musculare, vase, oase etc. Balanţa de azot este negativă : creşte excreţia de uree, de acizi aminaţi şi de creatinină, creşte eliminarea acidului uric, pe care îl scoate din ţesuturi şi îl elimină prin rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Metabolismul lipidic* este foarte influenţat, printr-o nouă redistribuire a grăsimilor în alte teritorii ale organismului : faţă, gît, torace, abdomen, întocmai ceea ce se produce în sindromul Cushing. În cazul în care în organism sînt cantităţi suficiente de insulină, tulburările metabolismului lipidic sînt mult diminuate. În situaţia contrarie, se înregistrează încărcarea grasă a ficatului, creşterea colesterolului, a corpilor cetonici şi a fosfolipidelor.

4. *Metabolismul hidroelectrolitic.* Hormonii glucocorticoizi realizează retenţie de apă şi de sodiu şi eliminare crescută de potasiu, care părăseşte celula în cantităţi mari. Influenţează negativ metabolismul calciului, pe de o parte, reducînd absorbţia acestuia din tubul digestiv, pe de altă parte, crescînd mobilizarea lui din oase, realizînd osteoporoză (tulburare înregistrată mai ales ca urmare a tratamentelor îndelungate) şi hipocalcemie.

5. Hormonii glucocorticoizi *inhibă creşterea ţesutului conjunctiv,* al fibroblaştilor, cît şi formarea de proteine, ceea ce duce la întîrzierea reparării şi regenerării ţesutului conjunctiv. Au acţiune antiinflamatorie bună, în orice fel de inflamaţie : de cauză microbiană, prin agenţi chimici sau reacţii antigen-anticorp. Aceşti hormoni intervin în toate etapele inflamaţiei : în etapa vasculară, prin creşterea permeabilităţii capilare şi a tonusului lor ; scad chemotaxia leucocitară şi fagocitoza, ceea ce are o importanţă practică deosebită în diseminarea infecţiei.

6. Hormonii glucocorticoizi au *acţiune antialergică,* probabil din cauza împiedicării reacţiei ţesuturilor, reacţiilor alergice de tip inflamator, dar fără să intervină vreodată în reacţia antigen-anticorp sau în formarea anticorpilor. Administraţi în scop terapeutic, nu influenţează acţiunile histaminei.

7. Hormonii glucocorticoizi *inhibă secreţia de hormoni adrenocorticotropi (ACTH),* fapt care are importanţă mai ales în tratamentele îndelungate, deoarece se obţine atrofia corticalei suprarenalei, fenomen reversibil în momentul cînd terapia hormonală a fost întreruptă.

8. Hormonii glucocorticoizi *influenţează favorabil activitatea sistemului nervos central,* prezenţa lor fiind obligatorie pentru buna funcţionare a acestuia. Dar, în cursul terapiei hormonale şi mai ales după doze mari, pot să apară tulburări ale SNC : insomnie, anxietate, iritabilitate, depresie sau chiar psihoze de tip maniacal.

9. Hormonii glucocorticoizi *stimulează hematopoieza,* realizînd creşteri ale hemoglobinei şi ale hematocritului. Scad eozinofilele şi limfocitele, deoarece inhibă ţesutul limfoid ; cresc polinuclearele neutrofile.

Indicaţii terapeutice. Hormonii glucocorticoizi sînt folosiţi în principal ca *tratament de substituţie* (cînd există o insuficienţă relativă sau absolută a acestor hormoni). Indicaţia terapeutică de bază este reprezentată de *boala Addison,* constituind unul din marile succese ale endocrinologiei moderne. Se recomandă ca tratamentul să fie început cu hormoni mineralocorticoizi, care echilibrează bilanţul de Na şi K, pentru ca apoi hormonii glucocorticoizi să reţină aceşti electroliţi. Hormonii glucocorticoizi corectează tulburările metabolismului glucidic ; cresc greutatea corporală şi forţa musculară ; cresc capacitatea de muncă şi cresc rezistenţa la agresiunile mediului exterior.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Waterhouse-Friderichsen este determinat de insuficienţa suprarenalelor, ca urmare a unor hemoragii în glandele suprarenale. Acest sindrom apare în unele boli infecţioase grave (şoc infecţios endotoxinic, septicemie cu meningococ). În aceste situaţii, terapia constă în administrarea de doze foarte mari de hormoni glucocorticoizi (deoarece corticosuprarenala este total insuficientă şi infecţia este deosebit de violentă).

Hormonii glucocorticoizi sînt folosiţi ca agenţi terapeutici, în bolile în care există inflamaţie, hipersensibilitate, proliferări de ţesuturi, scăderea permeabilităţii capilare şi unele acţiuni metabolice.

Boala reumatismală este una din indicaţiile terapeutice ale hormonilor, dar trebuie să fie administraţi precoce, deoarece indiferent de durata tratamentului, o leziune organică nu se mai remite. Terapia va fi continuată pînă la echilibrarea clinică şi biologică a bolnavului. Pentru tratamentul reumatismului, hormonii glucocorticoizi vor fi asociaţi întotdeauna cu un tratament antiinfecţios specific.

Poliartrita cronică evolutivă beneficiază de tratamentul cu corticoizi, atît în faza exsudativă, cît şi în faza proliferativă. În mod obişnuit, tratamentul este de lungă durată şi se asociază în mod curent cu antimalarice de sinteză, derivaţi pirazolonici şi salicilaţi.

Boli alergice : astmul bronşic şi mai ales starea de rău astmatic, sindromul Löffler, şi boala serului în formele severe.

Boli dermatologice : lupusul eritematos diseminat (cu observaţia că leziunile renale evoluează sub tratament) ; pentru tratamentul pemfigusului vulgar sînt necesare doze mari de corticoizi, dar efectele terapeutice sînt modeste.

Boli infecţioase. Corticoizii sînt consideraţi ca medicamente adjuvante, pentru tratamentul unor boli infecţioase foarte severe, urmărind blocarea acţiunii unor toxine (numai endotoxine) sau a unor reacţii hipergice. Este o normă, în aceste situaţii, care nu trebuie ignorată : hormonii glucocorticoizi pot fi folosiţi în astfel de boli, dar numai sub protecţia unui tratament antiinfecţios eficient şi sigur. În mod curent, terapia cu corticoizi în patologia infecţioasă este scurtă. Sînt succese de necontestat în tratamentul tuberculozei diseminate pe cale hematogenă, în tuberculoza pulmonară cu reacţii exsudative puternice, în pleurezie şi în meningita tuberculoasă etc. Tratamentul cu corticoizi, în asemenea boli, va fi instituit numai după ce tratamentul tuberculostatic complex a dus la ameliorarea clinică evidentă a bolnavului. Hormonii glucocorticoizi au fost folosiţi cu multă prudenţă în tratamentul septicemiilor severe, în febra tifoidă cu fenomene toxice, în şocul infecţios cu germeni gramnegativi.

Beneficiază de terapia cu corticoizi complicaţiile nervoase ale unor boli virale (encefalita morbiloasă, gripală sau vaccinală), hepatita acută virală, care are o alură clinică severă sau formele cu evoluţie prelungită.

Boli de sînge : hemopatii maligne, leucoze, reticuloze maligne, sindroame de insuficienţă medulară (hipoplazie sau aplazie medulară).

Contraindicaţii. Nu există nici un fel de contraindicaţii, cînd hormonii glucocorticoizi au fost folosiţi în scop substitutiv, după cum nu există contraindicaţii în bolile foarte grave, care pun viaţa în pericol, şi corticoizii au fost adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trați în cure scurte. Cînd clinica impune tratamente îndelungate, vor trebui luate unele măsuri de prevedere și în special se vor stabili cu grijă contraindicațiile : ulcerul gastric sau duodenal, sindromul Cushing, hipertensiunea arterială în forme avansate, sarcină în primele luni, boli psihice în antecedente și infecții cu germeni, care nu pot fi stăpîniți prin medicația antiinfecțioasă actuală.

În cazul în care survine o boală eruptivă, corticoterapia va fi imediat suprimată.

În tratamentele de lungă durată, medicul care instituie terapia trebuie să aibă în vedere următoarele : hormonii glucocorticoizi trebuie să fie administrați în doză minimă eficace ; regimul alimentar, în cursul corticoterapiei, trebuie să fie sărac în clorură de sodiu ; după cîteva zile de la începutul tratamentului cu corticoizi, se va administra concomitent clorură de K (1—2 g/zi) sau sucuri de fructe și de zarzavaturi ; din cînd în cînd, se vor administra hormoni androgeni, pentru a reduce osteoporoza și atrofia corticalei suprarenalei ; corticoizii se vor administra în raport cu ritmul circadian al cortizolului din sînge și anume : în cursul dimineții, se va administra întreaga doză pentru 24 de ore (zilnic sau la 2 zile) ; în cazul infecțiilor severe se asociază tratamente antiinfecțioase specifice eficace ; terapia cu corticoizi va fi redusă progresiv (niciodată, după o terapie îndelungată, întreruperea nu se va face brusc).

Reacții adverse. După tratamente îndelungate apare hipercortizonismul, atrofia de suprarenală, tulburări gastrointestinale frecvente : epigastralgii, dureri abdominale, tulburări dispeptice ; agravarea ulcerului gastric și duodenal și activarea unui ulcer latent ; perforații de tub digestiv. Scad rezistența la infecții ; favorizează infecția cu ciuperci, mai ales ale cavității bucofaringiene, dar și sistemice ; agravează diabetul zaharat, necesitînd creșterea dozei de insulină sau exteriorizează un diabet latent (se poate ajunge pînă la comă diabetică) ; osteoporoză prin catabolism proteic excesiv, de unde necesitatea de a se administra medicamente anabolizante și în același timp un regim bogat în proteine ; accidente nervoase, în majoritatea cazurilor de mică importanță : euforie, iritabilitate atc.

Produse farmaceutice :

Cortizonul acetat este indicat în boala Addison în special. Produsul românesc *(Cortizon acetat)* este prezentat sub formă de suspensie apoasă injectabilă, în fiole de 5 ml (0,025 g/fiolă). Se injectează intramuscular profund.

Hidrocortizonul este folosit ca antiinflamator pe cale parenterală, în bolile articulare. Produsul românesc *(Hidrocortizon)* este prezentat sub formă de suspensie apoasă injectabilă 25‰, în fiole de 1 ml (0,025 g/fiolă). Se injectează intraarticular sau periarticular. Atenție deosebită asupra complicațiilor septice din articulație.

Hidrocortizonul hemisuccinat posedă toate acțiunile și reacțiile adverse ale hormonilor glucocorticoizi. Produsul românesc *(Hidrocortizon hemisuccinat)* este prezentat sub formă de soluție injectabilă (0,025 g sau 0,100 g sau 0,200 g/fiolă). Este folosit îndeosebi pentru tratamente de urgență în : insuficiență suprarenală acută, criză addisoniană acută, colaps, șoc, precomă și comă hepatică, prin hepatită virală acută, laringită obstruantă severă, edem de glotă (de obicei viral) ; encefalite ; astm bronșic și mai ales starea de rău astma-

Scanned with OKEN Scanner

tic. Se pot injecta intravenos, în 24 de ore, 0,200—0,400—0,600—1 g, pentru o durată de 24—48 de ore, după care terapia va fi continuată cu hormoni de administrare orală.

Prednisonul sau *deltacortizonul.* Produsul românesc *(Prednison)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,005 g şi 0,001 g. Doza, la adult, este 1—2 mg/kilocorp/zi. Administrarea se face dimineaţa, după mese şi după ce mucoasa gastrică a fost foarte bine pansată.

Prednisolonul sau *deltahidrocortizonul* are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi ceilalţi corticoizi. Produsul românesc *(Supercortizol)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,005 g şi sub formă de suspensie apoasă injectabilă în fiole de 1 ml (0,025 g/fiolă).

Dexametazona are o putere antiinflamatorie de 190 de ori mai mare ca a hidrocortizonului ; reţine mai puţin sodiul şi elimină mai puţin potasiul ; influenţează mai redus metabolismul glucidic. Produsul românesc *(Superprednol)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,5 mg. Se foloseşte în special în tratamentul reumatismului articular acut, în ciroza hepatică etc.

Hormonii mineralocorticoizi

Aceşti hormoni acţionează asupra metabolismului hidroelectrolitic. Lipsa lor din organism duce la pierderi excesive de sodiu şi de clor, şi reţine ionul de K. În insuficienţa suprarenală, dezechilibrul hidroelectrolitic duce la o accentuată deshidratare, colaps şi grave tulburări tensionale.

Dezoxicorticosteronul este un hormon sintetic, care intervine în metabolismul apei şi al electroliţilor, determină reţinere de sodiu, clor şi apă şi creşte eliminarea de K. Este folosit în tratamentul insuficienţei corticosuprarenale, din unele boli infecţioase, ca şi în tratamentul bolii Addison. Nu trebuie folosit niciodată în : boala hipertensivă, insuficienţa cardiacă şi renală, edeme (indiferent de mecanismul lor de producere), reumatism acut şi cronic. Reacţiile adverse sînt frecvente : retenţie exagerată de sodiu, cu apariţia de edeme şi hipertensiune, mai ales cînd se folosesc doze mari.

Produsul românesc *(Mincortid)* este prezentat sub formă de suspensie apoasă de acetat de dezoxicorticosteron în fiole de 1 ml (0,010 g/fiolă). Doza, la adult, în cursul tratamentului bolii Addison este de 5—10 mg/zi ; la copil, doza este de 1—5 mg/zi. Obişnuit, se asociază cu hormonii glucocorticoizi.

Aldosteronul acţionează în metabolismul apei şi electroliţilor. Acţiunea lui este foarte asemănătoare cu a dezoxicorticosteronului, dar este de 25—30 de ori mai activ decît acesta, în privinţa reţinerii sodiului şi de 5 ori mai activ, în privinţa eliminării potasiului. În general, aldosteronul este un echilibrant, ceea ce explică de ce în supradozare nu se realizează o retenţie excesivă de apă şi electroliţi. Pentru tratamentul bolii Addison, doza la adult este de 0,2—0,5 mg/zi.

Hormonii androgeni

Hormonii androgeni, secretaţi de corticala suprarenalei, reprezintă o trecere între hormonii corticosuprarenali propriu-zişi şi hormonii genitali. Ei intervin în reglarea funcţiilor sexuale, concomitent cu unele efecte anabolizante : activează sinteza de proteine în celule şi cresc fixarea

Scanned with OKEN Scanner

glicogenului, ceea ce are o acţiune trofică asupra aparatului muscular al scheletului, celulei hepatice şi miocardului.

Hormonii tiroidei

Celulele epiteliale ale tiroidei secretă *tiroxina* şi *triiodtironina*, pe pe care-i depune în interiorul acinilor, de unde sînt eliberaţi, în funcţie de nevoile organismului. Hipofiza anterioară, prin intermediul tireostimulinei, reglează activitatea glandei tiroide. Prin această reglare, glanda tiroidă îşi creşte ritmul de captare a iodului şi este stimulată hidroliza enzimatică a complexului proteic, cu eliberare de hormon activ.

Hormonii tiroidei stimulează metabolismul ţesuturilor, intensificînd arderile celulare şi îndeosebi metabolizarea proteinelor celulare.

Dacă hormonii tiroidei sînt în exces în organism, duc la o creştere marcată a consumului de oxigen şi, în consecinţă, creşte metabolismul de bază. Secreţia de hormoni a tiroidei este indispensabilă menţinerii metabolismului la toate vîrstele, fiind însă absolut necesară pentru creşterea şi dezvoltarea normală a animalelor tinere.

Hormonii tiroidieni influenţează şi alte glande endocrine, ca : hipofiza, paratiroida, timusul, gonadele. Modifică excitabilitatea sistemului nervos central. Stimulează nucleii simpatici şi îi sensibilizează la adrenalină, ducînd la creşterea tensiunii arteriale şi la tahicardie.

Insuficienţa glandei tiroide, apărută în copilărie, realizează cretinismul, cu : deficit mintal, piele uscată şi îngroşată, faţă edemaţiată, buze groase, nasul turtit, limbă mare şi proeminentă. Se observă o insuficientă dezvoltare a scheletului.

Dacă insuficienţa tiroidiană survine la adult, prin atrofie tisulară, prin insuficienţă hipofizară sau prin rezecţie chirurgicală, se ajunge la tabloul de mixedem, cu : scăderea accentuată a metabolismelor, faciesul inexpresiv şi palid, pielea îngroşată şi rece, apatie şi somnolenţă şi vorbire greoaie.

Hipertrofia glandei tiroide constă în producerea şi eliberarea excesivă de hormoni tiroidieni, în : hiperplazia difuză a glandei (boala Basedow), hiperplazia nodulară sau neoplasmul tiroidian (adenom toxic). Hipertrofia glandei tiroide are următoarele manifestări clinice : tahicardie, tremurături, nervozitate, exoftalmie, scădere în greutate, subfebrilitate şi transpiraţie, creşterea metabolismului bazal cu peste 80% faţă de valorile normale.

Medicaţia substitutivă tiroidiană. *Extractul total de glandă tiroidă* prezintă o seamă de comodităţi : este uşor de administrat, se procură uşor şi are o compoziţie hormonală complexă. Prezintă dezavantajul că efectele terapeutice înregistrate sînt foarte diferite.

Eficacitatea clinică a produsului se concretizează prin : ameliorarea stării generale a bolnavului, tahicardie moderată, scăderea moderată a greutăţii corporale şi modificarea faciesului, care tinde spre un aspect normal, creşterea diurezei. Tratamentul este de durată lungă, iar stabilirea dozei eficiente este o problemă relativ grea. Pe de altă parte, supradozarea produsului generează numeroase reacţii adverse.

Produsul românesc *(Tiroidă)* este prezentat sub formă de drajeuri de 0,075 şi 0,125 g pulbere de glandă tiroidă. Stimulează metabolismul ti-

Scanned with OKEN Scanner

sular, ajută creşterea şi dezvoltarea normală a ţesuturilor şi organelor, corectează metabolismul glucidic şi cel hidric. Tratamentul se începe obişnuit cu o doză mică, care va fi crescută progresiv, pînă se ajunge la doza de întreţinere. La cardiaci şi la vîrstnici, doza de atac va fi şi mai redusă. La adult, tratamentul se începe cu 1—3 drajeuri de 0,125 g sau de 0,075 g/zi, timp de 4—5 zile pe săptămînă. Copilul pînă la 3 ani primeşte o doză de 0,010—0,020 g/zi ; între 3 şi 15 ani, doza este de 0,020—0,100 g/zi. Este contraindicată administrarea tiroidei în : boala Basedow, hipertiroidie, neoplasm tiroidian, tuberculoză pulmonară evolutivă, insuficienţă cardiacă şi corticosuprarenală.

Liotironina este hormonul tiroidian de sinteză, care acţionează asupra metabolismului ţesuturilor şi asupra echilibrului hidric. Este de 4—5 ori mai activ decît tiroxina. Are acţiune rapidă şi de scurtă durată şi este folosit în : insuficienţa tiroidiană, mixedem, cretinism, boli cu metabolism bazal scăzut şi obezitate. Este contraindicat în : boli coronariene (funcţionale sau organice), tireotoxicoză şi tiroidită acută.

Produsul românesc *(Tiroton)* este prezentat sub formă de comprimate de 20 mcg (micrograme), doza zilnică la adult variind între 40 şi 120 mcg, în timp ce doza de întreţinere variază şi ea în limite foarte largi, între 20 şi 100 mcg/zi. Tratamentul trebuie instituit şi condus de medicul specialist endocrinolog, sub un atent control medical.

Medicaţia antitiroidiană. Deşi medicamentele, care inhibă acţiunea hormonilor tiroidieni, sînt numeroase, numai relativ puţine sînt folosite în practica medicală. Toate au acelaşi mecanism de acţiune, diferenţa dintre ele constînd numai din intensitatea acţiunii. Sînt derivaţi de tiouree, ionul de S din molecula medicamentului se substituie ionului I, fapt care împiedică formarea hormonilor tiroidieni. Aceste medicamente sînt indicate în hipertiroidie (boala Basedow, guşa toxică nodulară etc.).

a) *Derivaţii de t i o u r e e* blochează oxidarea enzimatică a iodului captat de tiroidă, scăzînd eliberarea de hormoni de către glandă ; clinic se amendează tulburările cauzate de hipertiroidie şi scade metabolismul bazal. Tratamentul se începe cu o doză de atac, care în mod obişnuit este o cantitate de 10—20 de ori mai mare decît doza de întreţinere, tratament efectuat susţinut 2—4 săptămîni, după care se trece la o doză de întreţinere pe o durată de 12—18 luni. Aceste medicamente produc reacţii adverse, uneori foarte grave, ca : agranulocitoza (prin inhibarea seriei albe), de unde nevoia ca leucograma să se facă săptămînal ; accentuarea hipertrofiei tiroidiene şi a exoftalmiei, din cauza excesului de hormoni hipofizari, fenomen pentru contracararea căruia se administrează extract de tiroidă. La apariţia fenomenelor alergice, tratamentul se întrerupe definitiv.

Derivaţii de tiouree sînt bine absorbiţi în tubul digestiv şi difuzează în toate ţesuturile. Sînt puternic metabolizaţi în organism (60—70%), motiv pentru care prizele sînt administrate la 8 ore, pentru menţinerea unei concentraţii suficiente în sînge.

Metiltiouracilul are întreaga farmacocinetică descrisă. Produsul românesc *(Metiltiouracil)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,050 g. Doza de atac, la adult, este de

Scanned with OKEN Scanner

0,500 g/zi (10 comprimate), de luat după masă ; se continuă apoi cu 0,400 g/zi (8 comprimate), timp de 2—4 săptămîni. Doza de întreţinere este de 0,025—0,200 g/zi. La copilul peste 3 ani, doza de atac este de 2 mg/kilocorp/zi.

Carbimazolul este folosit mai ales în perioada de pregătire preoperatorie şi în tratamentul tireotoxicozelor. Are aceleaşi indicaţii şi produce aceleaşi reacţii adverse ca şi metiltiouracilul. Produsul folosit în ţara noastră (Carbimazole) este prezentat sub formă de comprimate de 0,005 g. Doza de atac, la adult, este de 0,015—0,030 g (3—6 comprimate)/zi, de administrat la intervale regulate de 8 ore. După aproximativ 3 săptămîni, se trece la doza de întreţinere, care este de 0,005—0,010 g (1—2 comprimate)/zi, timp de 1—3 luni.

b) *Iodul* ca medicament antitiroidian, este folosit ca : iod stabil, iod anorganic şi iod organic.

Iodul stabil este folosit mai ales preoperator în tireotoxicoză, pentru blocarea urgentă a funcţiei excesive a tiroidei.

Iodul anorganic este prezentat ca : iod iodurat, iodură de potasiu şi iodură de sodiu. Iodul anorganic este folosit preoperator sub formă de *soluţie Lugol,* 15—30 picături/zi, timp de 10—14 zile, de obicei asociat cu medicamente antitiroidiene de sinteză, sau sub formă de sare iodată, care conţine 25 mg iod/kg de sare, pentru profilaxia guşii endemice. Uneori, după o îndelungată folosire orală, apar fenomene de iodism : vărsături, coriză, iritaţie conjunctivală.

c) *Iodul radioactiv* I^{131} se concentrează în tiroidă, unde emite raze *gama* şi *beta* şi, prin distrugerea celulelor glandulare, reduce sinteza de hormoni tiroidieni. Iodura de sodiu, administrată oral se resoarbe total în 3 ore, iar în tiroidă concentraţia maximă se realizează după 30 de ore şi scade după 2—3 zile. Efectele terapeutice încep să se evidenţieze după 2—3 luni.

Hormonii pancreatici

Insulina, hormonul pancreatic, este de natură polipeptidică, fiind secretată de celulele insulare *beta* ale pancreasului, cu activitate antidiabetică.

Acţiunea hipoglicemiantă a insulinei (de altfel acţiunea principală) se datoreşte accelerării şi fosforilării glucozei, stimulînd concomitent glicogeneza şi lipogeneza şi împiedicînd glicogenoliza.

Hipoinsulinismul este diabetul zaharat, boală în care arderile glucozei din periferie şi glicogeneză sînt scăzute, de unde rezultă hiperglicemia, cu eliminare urinară de glucoză şi poliurie secundară. Se ard în mod excesiv lipidele şi proteinele (ca surse de energie), ducînd la formarea de corpi cetonici, care prin acumulare în sînge conduc la acidoză. Asocierea dintre acidoză şi marile tulburări hidroelectrolitice duc în final la coma diabetică (hiperglicemică), situaţie în care insulina, administrată în doze eficace, salvează bolnavul.

Hiperinsulinismul, care de obicei apare prin supradozarea insulinei, duce la hipoglicemie, caracterizată clinic prin : astenie, senzaţie de apăsare în epigastru, foame accentuată, agitaţie, anxietate şi tremurături. Foarte repede, apar transpiraţii abundente, paloare, tahicardie, iar în formele severe se instalează coma hipoglicemică. În asemenea situaţie, administrarea intravenoasă de soluţie de glucoză este o urgenţă terapeu-

Scanned with OKEN Scanner

tică, înainte să se producă leziuni organice, mai ales în sistemul nervos central.

Insulina se administrează pe cale *subcutanată*, deoarece se urmăreşte o resorbţie lentă. În coma diabetică, poate fi administrată *intravenos*, în doze apreciabile de 100—200 U. I.

În practică, se folosesc mai multe feluri de insulină :

— *Insulina cristalizată* are efect hipoglicemiant, care se instalează după 10 minute de la injectare, devine maxim după 3—4 ore şi are o durată efectivă de 4—7 ore. Pentru aceste elemente de cinetică a medicamentului, administrarea lui se va face la intervale scurte.

— *Insulina lentă* are acţiune prelungită, deoarece este eliberată în cantităţi mici din complexele macromoleculare.

Reacţii adverse. Mai ales după insulina cristalizată, se produc supradozări ale medicamentului şi hipoglicemie. În formele medii, după ingerarea cîtorva bucăţi de zahăr bolnavul îşi revine ; în formele severe se injectează de urgenţă intravenos 10—20 ml din soluţia glucozată 33%. Insulina este folosită în tratamentul accidentelor din cursul diabetului (coma diabetică, acidoza), pentru reechilibrarea bolnavilor cu diabet, care au făcut infecţii acute severe, în diabetul juvenil şi în diabetul cu sarcină.

La cirotici şi la bolnavi cu scleroză renală diabetică, se observă uneori sensibilizări la insulină.

În general, tratamentul se începe cu insulină cristalizată, urmat de un tratament cu insulină lentă ; doza zilnică este repartizată în 3—4 prize, în legătură nemijlocită cu mesele principale şi cu valoarea glicemiei.

Insulina cristalizată, fabricată în ţara noastră *(Insulină, Insulină P)*, este prezentată sub formă de soluţie injectabilă, în flacoane de 5 ml, care conţin 200 U.I. (40 U.I./ml). Se administrează pe cale subcutanată, calculînd ca pentru 2 grame de glucoză eliminate prin urină, să se administreze 1 U.I. de insulină. La tratamentul comei diabetice, insulina se administrează în primele ore pe cale intravenoasă, iar dozele zilnice vor fi de 100—200 U.I.

Insulina cu acţiune prelungită, folosită în ţara noastră (Insulin Lente), este prezentată în flacoane de 10 ml, care conţin 400 U.I., în suspensie de insulină precipitată cu zinc. Durata de acţiune este de 24 de ore, hipoglicemia maximă înregistrîndu-se după 4—5 ore. Se administrează de obicei dimineaţa, cîte 10—80 U.I., înainte de micul dejun.

O altă *insulină cu acţiune prelungită*, folosită în ţara noastră (Long-Insulin), este o suspensie apoasă, prezentată în flacoane de 400 U.I. pe flacon şi este folosită pentru bolnavii cu diabetul stabilizat, care au o viaţă ordonată şi care pot fi echilibraţi numai cu o singură injecţie pe zi. Doza, la adult, este de pînă la 80 U.I. cu 30—45 de minute înaintea micului dejun, într-o priză unică. Această insulină nu poate fi folosită în coma diabetică. Înainte de folosire, flaconul va fi foarte bine agitat.

O *insulină cu acţiune intermediară*, produsă în ţara noastră *(Izofan-zinc-insulină)*, este o suspensie de cristale aciculare, prezentată în flacoane care conţin 200 U.I. Acţiunea ei hipoglicemiantă se situează între insulina obişnuită şi protamin-zinc-insulină. Se administrează subcutanat cu efecte evidente după 2—4 ore şi maxime la 8—12 ore. Este un preparat care poate fi mînuit uşor. Nu va fi administrat în coma diabetică sau diabeticului care a contractat o infecţie.

Scanned with OKEN Scanner

Doza terapeutică trebuie individualizată, în funcţie de hiperglicemie, după glicozurie, ca şi după regimul alimentar al bolnavului. Dacă bolnavul nu a mai fost tratat cu insulină, tratamentul se începe cu cantităţi variabile între 10—80 U.I., într-o singură priză, cu 1—1½ oră înainte de masă, pe cale subcutanată. Dacă bolnavul prezintă un diabet instabil, doza de insulină poate fi administrată în 2 prize la 12 ore interval, dar asigurînd un aport suficient de glucide.

Hormonii hipofizari

Hipofiza coordonează şi stimulează activitatea tuturor glandelor, prin hormonii pe care îi eliberează şi prin legăturile ei cu hipotalamusul. Structura hipofizei este caracteristică : lobul anterior are structură glandulară, în timp ce lobul posterior este de origine nervoasă (neurohipofiza).

Hipofiza anterioară eliberează 6 hormoni, cu acţiuni foarte diverse :

— *Hormonul de creştere* stimulează dezvoltarea tuturor ţesuturilor şi în special a scheletului. Influenţează anabolismul (proteic şi glucidic). În lipsa acestui hormon, încetează creşterea, ceea ce în timpul creşterii realizează nanismul hipofizar. Cînd hormonul este produs în exces, în perioada de creştere, apare gigantismul hipofizar (organismul creşte exagerat, dar bine proporţionat).

— *Hormonul tireotrop* sau *tireostimulina* stimulează secreţia de hormon tiroidian.

— *Hormonul adrenocorticotrop* (ACTH) stimulează corticosuprarenala pentru a secreta hormoni. Sub acţiunea ACTH, glanda suprarenală creşte în volum şi greutate ; scade cantitatea de vitamina C şi colesterol din corticosuprarenală ; scad eozinofilele şi limfocitele. Stimulează refacerea corticosuprarenalei, cînd este atrofiată, ca urmare a tratamentelor îndelungate cu corticoizi. Efectele farmacologice ale ACTH se suprapun pe cele obţinute după corticoizi. De asemenea, determină aceleaşi reacţii adverse, ca şi hormonii corticoizi : reţine apă şi electroliţi, elimină excesiv potasiul şi mobilizează calciul, produce hiperglicemie şi ulcer gastric. Sînt înregistrate reacţii alergice de intensităţi variabile, mergînd pînă la şocul anafilactic.

Produsul românesc *(A.C.T.H.)* este prezentat în flacoane de 50 U.I. de hormon adrenocorticotrop, ca pulbere liofilizată, sterilă. Doza, la adult, este de 10—40 U.I. de 4 ori pe zi intramuscular sau în perfuzie intravenoasă. Dacă se obţine efectul dorit, se injectează 10—20 U.I. de 2—3 ori pe zi. În timpul tratamentului, regimul trebuie să fie desodat. Este repede distrus în organism prin hidroliză.

Un alt produs românesc de hormon adrenocorticotrop *(ACTH retard)*, prezentat sub formă de pulbere liofilizată şi fosfat de zinc, în flacoane de 50 U.I., cu o fiolă de solvent 1 (clorură de zinc) şi o fiolă de solvent 2 (fosfat disodic), are efect mai îndelungat. Soluţia se pregăteşte extemporaneu. Se foloseşte pentru stimularea de lungă durată a suprarenalei. Se administrează conţinutul unui flacon, repartizat în doze de 10—20 U.I. (tratamentul trebuie să fie individualizat). Doza de întreţinere este de 20 U.I. de 3 ori pe săptămînă, la 2 zile interval.

Tetracosactidul este un polipeptid de sinteză, avînd acţiunea hormonului adrenocorticotrop. Produsul folosit în

Scanned with OKEN Scanner

țara noastră (Cortrosyn depôt) este prezentat sub formă de suspensie, care prin adăugare de zinc are acțiune prelungită. Stimulează, ca și corticotrofinele naturale, zona fasciculată și reticulată a corticosuprarenalei, locul de producere a hormonilor glucocorticoizi și androgeni. Este folosit mai ales în tratamente de lungă durată : boli de colagen, poliartrită reumatoidă, astm bronșic, pemfigus, boli autoimune (colita ulceroasă), anemie hemolitică. Este un bun stimulent al corticosuprarenalei, după tratamente îndelungate cu corticoizi. Doza, la adult, este de 1 mg (echivalent cu 100 U.I. ACTH)/zi ; la copilul sub 6 ani, doza este de 0,25 mg/zi ; la copilul între 6 și 12 ani, doza este de 0,5 mg/zi. Dacă după aceste doze, efectul terapeutic este bun, se trece la administrarea produsului la 2—3 zile interval, sau chiar mai mult. Nu trebuie administrat în : sindrom Cushing, infecții virale (herpes simplex, varicelă). Reacțiile adverse sînt mult mai rare decît după corticotrofinele naturale.

— *Hormonii gonadotropi.* Hormonul de stimulare foliculară și de stimulare a celulelor interstițiale acționează asupra ovarelor, realizînd maturarea foliculului de Graaf, concomitent cu secreția de foliculină și creșterea celulelor interstițiale ale ovarului cu formarea ovulului și a corpului galben.

Hormonul luteotrop menține secreția de progesteron.

Hormonii gonadotropi stimulează și spermatogeneza și creșterea celulelor interstițiale ale testicului, ceea ce are ca efect creșterea secreției de hormoni androgeni.

Hiposecreția de hormoni gonadotropi duce la dezvoltarea insuficientă a organelor genitale și a caracterelor sexuale secundare, la o dezvoltare defectuoasă a scheletului și obezitate.

Hipersecreția hormonilor gonadotropi duce la precocitate sexuală.

Hipofiza posterioară. Extractele de hipofiză posterioară au ca efect principal creșterea diurezei (principiul antidiuretic), creșterea tensiunii arteriale (prin vasoconstricție) și contracția musculaturii uterine (efect ocitocic).

Preparatul de *pulbere de lob posterior de hipofiză (Retrohipofiză)* este prezentat în fiole care conțin 1 gram. Este folosită în tratamentul diabetului inspid hipofizar, în doză de 0,02—0,05 g la interval de 4 ore, sub formă de priză nazală (dacă ajunge în faringe nu se absoarbe). Nu se administrează în : sarcină după luna a 5-a (efect ocitocic), hipertensiune arterială, insuficiență coronariană, miocardită, angină pectorală. Poate da frecvent reacții adverse : vasoconstricție coronariană, palpitații, cefalee, diaree.

Hormonii sexuali

Hormonii sexuali fac parte din grupul steroizilor (conțin nucleul ciclopentanoperhidrofenantren), comun hormonilor glucocorticoizi. Reglează funcțiile sexuale și controlează dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale. Sub acțiunea hormonilor gonadotropi din hipofiza anterioară, ovarul și testiculul secretă hormoni sexuali.

Hormonii ovarieni

Hormonul folicular pregătește mucoasa uterină, declanșînd ciclul genital sau estrul, de aceea este cunoscut și sub denumirea de hormon estrogen.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonul corpului galben (luteina, progesteronul) pregăteşte mucoasa uterină în vederea gestaţiei şi contribuie la evoluţia normală a sarcinii.

Hormonii estrogeni controlează dezvoltarea caracterelor secundare ale femeii (creşterea şi dezvoltarea sînilor, modificarea corpului şi stimularea maturităţii sexuale). Hormonii estrogeni antagonizează hormonii androgeni (de ex., inhibă dezvoltarea şi multiplicarea celulelor prostatei, dependent de acţiunea hormonilor androgeni, efect folosit în terapia neoplasmului de prostată). Administraţi în cure îndelungate la femeie, estrogenii au acţiune cancerigenă (produc tumori mamare, uterine, osoase). Sînt metabolizaţi în ficat (hormonii estrogeni cresc foarte mult în urină în insuficienţa hepatică).

Dietilstilbestrolul, estrogen nesteroidic de sinteză, se administrează pe cale orală. Produsul românesc *(Dietilstilbestrol)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,001 g. Este folosit în : insuficienţa foliculinică (congenitală, de climacteriu, din timpul sarcinii), dismenoree, amenoree secundară (la fete şi femei tinere), vaginita senilă, adenomul de prostată. Doza, la femeia adultă, cu o hipofoliculinemie moderată, este de 1—3 mg în prima jumătate a ciclului ; în insuficienţa foliculinică după menopauză, doza este de 5—15 mg pe lună. În neoplasmul de prostată, doza este de 2 mg × 3 ori/zi, timp de 15—20 zile pe lună. Nu va fi folosit în : hiperfoliculinemie, tumori uterine, insuficienţă hepatică, epilepsie, tuberculoză pulmonară.

Estradiolul este hormonul estrogen natural. Produsul românesc *(Estradiol)* este prezentat sub formă de soluţie uleioasă injectabilă în fiole, care conţin 5 000 sau 25 000 U.I. (2,5 mg) de estradiol, de administrat intramuscular profund. Doza obişnuită pentru o lună este de 60 000 U.I., repartizate în prize de 5 000 U.I., timp de 12 zile, între a 7-a şi a 20-a zi după menstră. Este folosit în : insuficienţa ovariană (primară sau secundară), hipoplazia uterină şi mamară, amenoree, dismenoree, osteoporoză (prin insuficienţă ovariană). Este contraindicat în : anexită acută, neoplasm genital la femei, hiperfoliculinemie, tuberculoză pulmonară evolutivă, insuficienţă hepatică.

Diundecilinatul de estradiol este un estrogen cu acţiune prelungită. Produsul românesc *(Estrolent)* este prezentat sub formă de soluţie uleioasă injectabilă în fiole de 1 ml, care conţine 0,010 g sau 0,025 g. Se administrează iniţial 0,010 g (1 fiolă) ; după 15 zile, se continuă tratamentul cu 0,050—0,100 g, repartizate în 3—4 prize injectabile (0,025 g la 2—3 zile interval). Se foloseşte în tratamentul ageneziei ovariene, în amenoreea hipohormonală, în pubertate întîrziată. Este contraindicat în : neoplasmul genital şi mamar, tuberculoză evolutivă, insuficienţă hepatică, leziuni precanceroase.

Benzoatul de estradiol este un estrogen natural, cu acţiune prelungită. Produsul românesc *(Ginosedol B)* este prezentat sub formă de soluţie uleioasă injectabilă în fiole de 1 ml, care conţin 0,001 sau 0,005 g, corespunzînd la 10 000 şi, respectiv, 50 000 U.I./ml. Este folosit în : tulburări de menopauză, vaginită senilă, neoplasm de prostată, osteoporoză. Este contraindicat în : hiperfoliculinemie, tumori uterine, anexită acută, tuberculoză pulmonară, insuficienţă hepatică. Sînt înregistrate şi reacţii adverse, uneori severe (de ex., sîngerări uterine). Doza, la adult, este de 1 mg intramuscular profund. Do-

Scanned with OKEN Scanner

zele nu pot fi crescute decît cu avizul medicului specialist.

Hexestrolul este un hormon estrogen de sinteză, care are aceleaşi acţiuni şi reacţii adverse, ca şi ceilalţi estrogeni. Produsul românesc *(Sintofolin)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,001 g şi sub formă de soluţie uleioasă injectabilă, în fiole de 0,001 şi de 0,005 g de diacetat de hexestrol. Doza, pe cale orală, este de 1—2 mg/zi. Nu trebuie administrat în săptămîna care precedă menstra.

Estriolul este un estrogen specific, care influenţează mai puţin endometrul, în schimb stimulează dezvoltarea şi secreţia glandelor cervicale şi proliferarea epiteliului vaginal. Produsul folosit în ţara noastră (Oestriol) este prezentat sub formă de comprimate de 0,25 mg. Se administrează, pe cale orală, de 3—4 ori pe zi, timp de 10 zile, cu o pauză de 20 de zile, durata totală a tratamentului fiind de minimum 6 luni. Se foloseşte în : ulceraţii vaginale, dismenoree funcţională, cervicită şi tulburări de climacteriu.

Hormonul corpului galben sau *progesteronul* este un hormon secretat în a 2-a parte a ciclului menstrual, care realizează condiţii optime pentru nidarea ovulului. Cînd ovulul este fecundat, secreţia de progesteron este necesară în continuare, pentru evoluţia normală a sarcinii. În primele 3 luni de sarcină, progesteronul este secretat de corpul galben, iar în următoarele 6 luni de placentă. Este metabolizat în ficat, produşii de degradare fiind eliminaţi pe cale renală sau biliară. Produsul românesc *(Progesteron)* este prezentat sub formă de soluţie uleioasă injectabilă, în fiole de 1 ml (0,010 g) şi de 2 ml (0,025 g). Doza obişnuită este de 5—25 mg, pe cale intramusculară, pentru : prevenirea iminenţei de avort (prin insuficientă secreţie placentară) ; tratamentul sterilităţii (prin insuficienţă secretorie de progesteron) ; tratamentul hemoragiilor uterine funcţionale (prin hiperfoliculinemie).

Medroxiprogesteronul este un derivat sintetic de progesteron, cu acţiune progestativă mult mai intensă, dar lipsit de efecte estrogenice sau androgenice. Are aceleaşi indicaţii ca şi progesteronul. Produsul românesc *(Medroxiprogesteron)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g. Se foloseşte în iminenţa de avort în doză de 0,010—0,030 g/zi. În avortul habitual, tratamentul se începe imediat după stabilirea diagnosticului de sarcină, administrîndu-se 0,010 g/zi (1 comprimat), în primul trimestru, 0,020 g/zi în al 2-lea trimestru, apoi 0,040 g/zi pînă la luna a 8-a inclusiv.

Hormonii androgeni

Hormonii sexuali masculini sînt sintetizaţi în celulele interstiţiale ale testicululi, sub influenţa hipofizei anterioare. Aceşti hormoni controlează dezvoltarea organelor sexuale, determină caracterele sexuale, menţin spermatogeneza, integritatea veziculelor seminale şi a epididimului. Influenţează şi funcţia ovarului, cînd sînt administraţi la femeie. Stimulează puternic sinteza proteinelor musculare şi eliminarea azotului urinar (din această cauză, sînt folositori la vîrstnici).

Dacă sînt secretaţi insuficient în perioada prepubertară se obţine : întîrzierea creşterii şi a dezvoltării sexuale, nu apar caracterele sexuale,

Scanned with OKEN Scanner

vocea nu are timbru masculin, grăsimea este dispusă ca la femeie. Dacă această insuficiență se produce după pubertate, se înregistrează scăderea pilozității din barbă și de pe membre (ca la femeie), iar organele genitale externe se atrofiază.

Excesul de hormoni androgeni duce la o dezvoltare exagerată a organelor sexuale și a caracterelor secundare masculine. Testosteronul este hormonul sexual masculin, astăzi realizat pe cale sintetică. Este metabolizat în ficat, iar 17-cetosteroizii (metaboliții lui) sînt eliminați prin urină.

Hormonii androgeni sînt folosiți în : întîrzierea pubertății masculine, impotență prin hipogonadism testicular, osteoporoză de menopauză, cancer mamar, fibromatoză uterină.

Metiltestosteronul (esterul metilic al testosteronului) are proprietățile hormonului natural. Produsul românesc *(Metiltestosteron)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g, care se administrează sublingual.

Fenilpropionatul de testosteron are aceleași indicații și contraindicații ca și metiltestosteronul. Difuzează mai lent, impregnînd androgenic uniform, pentru o durată de 3 săptămîni. Stimulează evident anabolismul proteic. Produsul românesc *(Testolent)* este prezentat sub formă de soluție uleioasă injectabilă 10% în fiole de 1 ml.

Propionatul de testosteron. Produsul românesc *(Testosteron)* este prezentat sub formă de soluție uleioasă injectabilă în fiole de 0,010 g și de 0,025 g. Doza, la adult, este de 0,010 g sau de 0,025 g la interval de 2 zile, fără a se depăși cantitatea de 10—12 fiole. În tratamentul fibromatozei uterine, doza este de 0,025 mg/zi, iar în cancerul mamar de 0,100 mg/zi.

Antiseptice și dezinfectante

Antisepsia reprezintă ansamblul de operații care se efectuează în scopul de a împiedica multiplicarea germenilor patogeni, în mediul exterior, prevenind sau împiedicînd infecția.

Dezinfecția constă în totalitatea metodelor prin care agenții bacterieni de la locul infecției, deja constituite, sau cu mare potențial de a realiza infecția sînt distruși sau îndepărtați. Substanțele prin care se realizează aceste efecte se numesc „antiseptice" sau „dezinfectante".

Dezinfectantele acționează neselectiv, atît asupra celulei bacteriene, cît și a celulei umane, producînd modificări ireversibile. Din cauza acțiunii lor, sînt considerate ca substanțe bactericide, fungicide și virulicide.

Antisepticele produc asupra germenilor modificări reversibile, deoarece dacă antisepticul este îndepărtat de la locul de contact cu agentul patogen, creșterea germenului poate fi reluată.

Acțiunea dezinfectantă și antiseptică a unei substanțe depinde în mare măsură de modul cum este folosită, de concentrația pe care aceasta o are în mediu și de durata contactului cu agentul patogen (și din acest punct de vedere există deosebiri).

Intensitatea acțiunii acestor substanțe este raportată la acțiunea fenolului, intensitatea lor fiind exprimată prin *indicele fenolic,* care este raportul dintre acțiunea substanței de studiat și a fenolului, acțiune determinată în condiții standard și pe germeni de colecție.

Activitatea acestor substanțe depinde de numeroși foctori și anume : temperatură, pH, prezență în mediu de substanțe organice sau anorganice, concentrația în mediul de dispersie, felul și starea sub care se găsesc ger-

Scanned with OKEN Scanner

menii patogeni (formă vegetativă sau spori). Substanţele dezinfectante acţionează asupra bacteriilor, modificînd peretele bacterian, membrana citoplasmatică sau organele celulare ; asupra virusurilor, îşi exercită acţiunea asupra învelişului proteic al capsidei sau asupra acidului nucleic.

Efectele acestor substanţe asupra agenţilor patogeni sînt fizice şi chimice :

a) *Efecte fizice :* modificarea tensiunii superficiale a peretelui bacterian (de ex., detergenţi cationici), modificarea permeabilităţii celulare, fapt care permite ca substanţa să pătrundă în interior, urmată de efecte toxice citoplasmatice (de ex., fenoli) ; modificarea echilibrului fizic al mediului intern al agentului patogen (de ex., clorura de var).

b) *Efecte chimice.* Acestea sînt realizate prin acţiunea acestor substanţe asupra proteinelor germenului patogen determinînd : denaturarea proteinelor (de ex., clor, oxigen), precipitarea lor (de ex., alcoolul), denaturare şi precipitare (de ex., iod, metale grele), degradare rapidă (de ex., acizi, baze), ceea ce în final duce la suspendarea proceselor vitale ale celulei bacteriene patogene (de ex., deshidratare, inhibarea sistemelor enzimatice celulare). Spectrul lor de acţiune este foarte larg : germeni gramnegativi şi grampozitivi (fie că este forma vegetativă, fie că este spor), bacili acidoalcoolorezistenţi, fungi, virusuri. Deoarece dezinfectantele acţionează neselectiv atît asupra celulei bacteriene, cît şi asupra celulei organismului, aceste substanţe nu pot fi folosite, decît rareori, pe cale generală (mai ales în tratamentul unor boli intestinale şi urinare). Majoritatea substanţelor folosite în practică sînt întrebuinţate obişnuit pe cale externă. Nu lipsesc reacţiile adverse, după folosirea incorectă a antisepticelor şi dezinfectantelor : arsuri de intensităţi diferite, pînă la necroza ţesuturilor (de ex., metalele grele), iritaţii chimice ale arborelui respirator, inclusiv edemul glotei (de ex., aldehida formică), manifestări alergice sau puternice tulburări de tranzit intestinal.

Dezinfectantul ideal trebuie să îndeplinească anumite condiţii, pe care practicianul trebuie să le cunoască : să aibă un spectru cît se poate de larg, incluzînd şi sporii ; să nu fie toxic sau iritant al tegumentelor şi mucoaselor ; să nu degradeze obiectele pe care este depus ; să poată fi conservat timp nedefinit ; să fie ieftin, iar aplicarea lui să se poată face uşor ; să-şi schimbe aspectul cînd se inactivează.

Manipularea substanţelor dezinfectante trebuie făcută cu grijă deosebită, atît la patul bolnavului (în scopul evitării unor reacţii adverse severe), cît şi în unele servicii, care au anumite caractere : serviciile de copii, blocurile alimentare, cantine, restaurante etc.

Dezinfectantele realizate pînă astăzi nu întrunesc toate condiţiile de mai sus.

Halogeni şi compuşi halogenaţi

Clorul, sub formă de apă de clor, are acţiune bactericidă asupra formelor vegetative şi asupra sporilor. Este folosit pentru dezinfecţia apei potabile, concentraţia eficientă fiind de 1—3 mg la litru.

Cloraminele sînt compuşi organici ai clorului, care cu apă formează acid hipocloros, dezinfectant cu acţiune lentă, durabilă ; sînt foarte slab iritante. Produsul românesc *(Cloramină B)* este prezentat sub formă de com-

Scanned with OKEN Scanner

primate de 0,5 g, concentrația în clor activ variind între 25—29% clor activ (proporția aceasta este obligatorie pentru ca produsul să fie activ). Este folosit ca antiseptic pentru dezinfecția plăgilor și a mîinilor, în concentrație de 0,2—1%. Pentru dezinfecția rufăriei și a instrumentarului se folosesc concentrații de 2—5%.

Clorhexidina (Hibitane) este un dezinfectant foarte eficace, în special asupra germenilor gramnegativi. Este însă lipsit de activitate asupra bacililor alcoolo-acido-rezistenți și asupra sporilor. Ceea ce deosebește clorhexidina de alte dezinfectante, este faptul că acțiunea ei nu este redusă sau anulată de prezența puroiului sau a sîngelui. Este prezentată în flacoane spray, din soluția 1% clorhexidindiacetat, în alcool isopropilic.

Este un produs bine tolerat de tegumente și mucoase, folosit pentru dezinfecția plăgilor deja infectate, pentru dezinfecția mîinilor sau a cîmpului operator. Poate fi întrebuințată în tratamentul unor angine acute, sub formă de gargară, cu soluții foarte slab concentrate. Se recomandă ca pulverizarea să fie făcută numai în regiunea plăgii sau a zonei unde se urmărește aseptizarea. Se vor evita pulverizările în regiunea ochiului.

Iodul este un bactericid și virulicid puternic, activ și asupra fungilor și sporilor. Prezintă unele neajunsuri și anume : irită tegumentele, este corosiv și degradează lenjeria bolnavului, sensibilizează personalul medical și bolnavii, sensibilizări uneori grave, produce edem de glotă, erupții, iritații severe ale căilor respiratorii. Este folosit pentru dezinfecția tegumentelor, și anume pielea intactă sau pielea din jurul plăgilor, dezinfecția locului unde se va practica : hemocultura, puncția lombară, puncția hepatică sau orice altă explorare bioptică sau manevră terapeutică, dezinfectant al mîinilor persoanelor care efectuează aceste manevre. Forma cea mai bună pentru antisepsia pielii este *tinctura de iod*, soluție alcoolică de iod iodurat (conține iod 2% și iodură de sodiu 2%, în alcool de 50°).

Substanțe oxidante

În acest grup de substanțe dezinfectante sînt acelea care eliberează în mediu oxigen atomic, care oxidează intens, inactivînd grupările sulfhidril ale proteinelor.

Ozonul este un oxidant puternic. În concentrație de 1 la 1 milion este folosit pentru dezinfecția apei potabile.

Peroxidul de hidrogen (apa oxigenată) este prezentat ca soluție concentrată 30% (perhidrol), din care se diluează făcîndu-se soluții 3%. Peroxidul de hidrogen este foarte instabil. Se descompune spontan și pune în libertate oxigen atomic, care acționează ca oxidant puternic asupra substanțelor cu care vine în contact. Restul se transformă în oxigen molecular inactiv. Prin efervescența pe care o produce, peroxidul de hidrogen exercită și o acțiune slabă de curățire mecanică a plăgilor.

Peroxidul de uree. Produsul românesc *(Perogen)* este prezentat sub formă de comprimate de 1 gram, echivalente cu 0,3 g peroxid de hidrogen. Din aceste comprimate, se pregătește o soluție 5—10% (1—2 comprimate în 200 ml apă distilată).

Apa oxigenată nu produce reacții adverse, exceptînd folosirea soluțiilor foarte concentrate, care sînt caustice și produc leziuni ireversibile. Se recomandă ca plăgile anfractuoase și cu zone de necroză să fie spălate cu

Scanned with OKEN Scanner

apă oxigenată ; de asemenea, este folosită în tratamentul otitei externe în soluție de 1—1,5%.

Detergenți

Detergenții sînt substanțe tensioactive, care acționează prin curățirea și îndepărtarea germenilor și prin acțiune directă antimicrobiană.

Bromura de cetrimoniu. Produsul românesc *(Bromocet)* este o soluție hidroalcoolică în concentrație de 10 și 20%. Este întrebuințat ca dezinfectant al tegumentelor, al mîinilor, al tegumentelor din plăgi sau al cîmpului operator ; de asemenea, poate fi folosit ca dezinfectant pentru veselă și instrumente chirurgicale. Nu trebuie folosit niciodată împreună cu săpunul sau cu alți detergenți anionici, cu fenolul sau cu hidroxizi alcalini. Pentru sterilizarea tegumentelor, se folosește soluția apoasă 0,1—1% (1—10 ml de soluție hidroalcoolică 10%, diluată în 90 ml apă), iar pentru dezinfecția veselei se folosește soluția apoasă 1—2%. Puroiul și alte substanțe organice reduc acțiunea detergenților cationici. Ca reacții adverse sînt posibile, rareori, reacțiile alergice.

Detergenții amfolitici sînt substanțe dezinfectante cu puternică acțiune bactericidă și fungicidă. Produsul folosit în țara noastră (Tego-103-G) este prezentat sub formă de soluție. Se folosește sub formă de soluție 1%, pentru dezinfecția pielii și a oricăror obiecte (instrumentar medical, veselă, lenjerie, pavimente etc.).

Alte antiseptice și dezinfectante

Alcoolul etilic este antiseptic în concentrație de 50—70%, exceptînd virusurile (de ex., virusurile hepatitei acute virale), și sporii. Acționează deshidratînd celula prin solubilizarea acizilor grași și precipitarea proteinelor. Astăzi este mai puțin folosit ca substanță dezinfectantă.

Aldehidele sînt substanțe puternic reducătoare, care acționează în special asupra proteinelor celulare, cu puternică acțiune bactericidă și virulicidă.

Formaldehida este prezentată sub formă de soluție apoasă, care conține 29% aldehidă formică. Este un bun dezinfectant de suprafață, deoarece nu pătrunde în profunzime. Se recomandă a fi folosită în atmosferă caldă și umedă, pentru dezinfecția spațiilor de spitalizare, a lenjeriei, a instrumentelor. Prezintă marele neajuns că este un puternic iritant al căilor respiratorii, uneori putînd să declanșeze edemul de glotă. După ce dezinfecția a fost efectuată, mirosul neplăcut poate fi îndepărtat printr-o pulverizare de amoniac.

Paraformaldehida. Produsul românesc *(Trioximetilen)* este prezentat sub formă de comprimate de 1,1 g. Este un dezinfectant bun, folosit pentru dezinfecția lenjeriei, a încăperilor și pentru instrumentele chirurgicale. Este mai activ și cu o mai mare putere de pătrundere în atmosferă umedă și caldă.

Compuși organici sau anorganici ai metalelor grele. Acțiunea lor dezinfectantă se datorește metalului din moleculă, care afectează sistemele enzimatice ale germenilor, dar și prin precipitarea protoplasmei acestora.

Hidratul de argint este folosit în tratamentul plăgilor și al arsurilor infectate (în special cu piocianic), soluția folosită avînd o concentrație de 0,05—0,2%. Soluția poate fi apli-

Scanned with OKEN Scanner

cată pe plagă sau introdusă în baia bolnavului.

Fenilmercurul boric, soluția apoasă 2‰, este folosită pentru sterilizarea mîinilor și a plăgilor, ca și pentru dezinfecția instrumentarului medical și al mobilierului (nu cel din aluminiu). Soluția mamă 2‰ va fi diluată extremporaneu, de 5—40 ori, după scopul urmărit. Produsul românesc *(Fenosept)* este prezentat sub formă de soluție apoasă 2‰.

Tripaflavina, acidul salicilic, albastrul de metilen sînt componentele principale ale unui preparat românesc *(Metosept)*, prezentat sub formă de soluție hidroalcoolică pentru uzul extern. Este folosit mai ales pentru tratamentul micozelor tegumentare sau pentru tratament în intertrigo. Metoda folosită este de badijonarea regiunii, o singură dată în decurs de 24 de ore.

Vitamine

Sînt substanțe organice, indispensabile desfășurării normale a metabolismelor la om și la animal. În majoritatea cazurilor, sînt sintetizate de plante, de unde sînt luate de om și animal (ca provitamine, în formă activă sau inactivă). Flora intestinală normală a omului sintetizează cantități reduse de vitamine din complexul B, ca și vitamina K. Astăzi, în practica medicală, majoritatea vitaminelor sînt fabricate sintetic. Multe din vitamine sînt coenzimele unor enzime, cu o valoare deosebită în metabolismele organismului. Vitaminele, ca și enzimele și hormonii sînt biocatalizatori.

Astăzi, hipo- sau avitaminozele apar relativ greu și numai în condiții de carențe alimentare de foarte lungă durată ; în situații în care sînt necesare consumuri mari de vitamine (de ex., sarcină, copii în perioada de creștere), perturbări cronice în absorbția intestinală (de ex., diaree prelungită, absorbție defectuoasă a lipidelor sau lipsa bilei din intestin), tratamente îndelungate, foarte des nejustificate cu antibiotice cu spectru larg (mai ales pentru vitaminele din grupul B), tratamente îndelungate cu izoniazidă, care consumă în mod exagerat vitamina B_6.

Rolul vitaminelor în terapia actuală este substitutiv și de corectare a unor metabolisme tulburate. Carențele în vitamine apar, de obicei, pentru mai multe vitamine.

Astăzi, se înregistrează o prescriere excesivă, abuzivă de vitamine, mai ales în boli a căror cauză nu este lipsa de vitamine. Mai abuzivă este folosirea profilactică a vitaminelor și a cărei valoare este cu totul îndoielnică.

Vitaminele nu sînt toxice, exceptînd tratamentele extrem de îndelungate și supradozate.

Vitamine hidrosolubile

Sînt substanțe stabile în mediul acid și termolabile, care nu se depozitează în organism. Din această cauză, administrate peste nevoile organismului sînt eliminate pe cale renală (nu sînt justificate nici dozele excesiv de mari).

Carențele vitaminice, dealtfel rare, sînt complexe, deoarece vitaminele hidrosolubile se găsesc în aceleași surse alimentare.

Vitamina B_1 sau *tiamina* este coenzima unor transaminaze și decarboxilaze, care intervin în : degradarea acidului piruvic, transformarea glucidelor în lipide, favorizarea depozitării glicogenului în ficat și sinteza acetilcolinei. Necesarul zilnic, la

Scanned with OKEN Scanner

adult, este de 1—2 mg. Cînd nevoile metabolice sînt crescute (de ex., în hipertiroidism), şi necesităţile de vitamine B_1 sînt mai mari. Se absoarbe mult mai bine pe calea intramusculară, comparativ cu calea digestivă, care este incompletă şi limitată. Administrată în exces, se elimină pe cale urinară şi în mai mică măsură, pe cale digestivă.

Sînt necesare cantităţi mai mari de tiamină în : boli febrile prelungite, hipertiroidism, insuficienţă cardiacă, hepatită cronică sau ca tratament de substituţie în : beri-beri sau în alcoolismul cronic. Eficienţa terapeutică este îndoielnică şi, uneori, poate produce reacţii adverse : greţuri, vărsături, artralgii, erupţii (probabil alergice).

Preparatele româneşti *(Vitamina B_1)* sînt prezentate sub formă de comprimate de 0,010 g, sau sub formă de soluţie apoasă injectabilă, în fiole de 0,010 g, de 0,025 g şi de 0,100 g. Doza, la adult, pe cale orală, este de 0,030—0,060 g/zi ; pe cale parenterală, doza este de 0,025—0,100 g/zi. La copil, doza pe cale orală este de 0,005—0,020 g/zi, iar pe cale parenterală de 0,010 g/zi.

Vitamina B_2 sau *riboflavina* este coenzima unor enzime flavoproteice (de ex., fermentul galben). Asigură integritatea epiteliilor. Produce glicemie la diabetic, ca şi la omul normal. Deficitul de vitamina B_2 nu este posibil, decît dacă există o carenţă globală a grupului B (de ex., în colita ulceroasă, în tratamente prelungite cu antibiotice cu spectru larg). Cantitatea necesară, pentru un adult în 24 ore, este de 0,001 g. Se absoarbe bine pe cale orală şi parenterală şi se elimină prin urină şi în cantitate foarte redusă prin tubul digestiv.

Produsul românesc *(Vitamina B_2)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă, în fiole de 1 ml (0,005 g/fiolă) şi de 2 ml (0,010 g/fiolă). Se administrează intramuscular. Doza, la adult, este de 0,005—0,010 g/zi ; la copil, doza este de 0,0005—0,005 g/zi.

Vitamina B_6 sau *piridoxina* este coenzima unor decarboxilaze şi transaminaze, cu rol în metabolismul proteinelor, al lipidelor şi al acizilor graşi esenţiali. Se absoarbe bine din tubul digestiv şi se elimină pe cale renală. Deficitul de vitamină B_6 se manifestă clinic prin : tulburări nervoase (polinevrite, iritabilitate sau chiar convulsii) ; distrofie musculară, dermatită seboreică. Izoniazida se comportă ca o antivitamină B_6 (face un complex cu vitamina şi se elimină pe cale renală), motiv pentru care vitamina B_6 se asociază totdeauna tratamentului cu izoniazidă din tuberculoză (pentru profilaxia polinevritelor).

Produsul românesc *(Vitamina B_6)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,250 g sau sub formă de soluţie apoasă, injectabilă 5% (intramuscular sau intravenos), în fiole de 0,250 g/fiolă şi 0,050 g/fiolă. Doza, la adult, este de 0,050—0,250 g/zi, iar pe cale digestivă de 0,250—0,500 g. Doza, la copil, este de 0,010—0,100 g/zi după vîrstă.

Vitamina B_{12} sau *ciancobalamina* este factorul antipernicios, obţinut din culturile de *Streptomyces griseus*, odată cu prepararea streptomicinei. Intervine în sinteza nucleoproteinelor. Este indicată în : anemia pernicioasă şi alte anemii megaloblastice (prin carenţă de vitamina B_{12}), la gastrectomizaţi, în cazul unei rezecţii întinse de ileon (care duc la carenţe de vitamina B_{12}). Poate fi folosită pentru a combate anorexia sau în convalescenţa unor boli infec-

Scanned with OKEN Scanner

ţioase. Nu se administrează la bolnavii cu neoplasme sau în policitemie.

Produsul românesc *(Vitamina B_{12})* este prezentat sub formă de soluţie apoasă, în fiole care conţin 50 mcg/fiolă şi 1 000 mcg/fiolă. Tratamentul anemiei pernicioase se începe cu o doză „de atac" (vezi cap. „Medicaţia sîngelui").

Vitamina B_5 sau *acidul pantotenic* este grupa prostetică a coenzimei A. Intervine în sinteza colesterolului, a fosfolipidelor, a hormonilor steroizi şi în metabolismul celular. Vitamina B_5 este folosită, în special, ca tratament de substituţie din complexul vitaminelor B, carenţiale.

Vitamina PP sau *amida acidului nicotinic* sau *nicotinamida* intră în constituţia unor codehidraze, cu rol în metabolismul general. Este folosită ca tratament profilactic şi curativ al pelagrei ; în tratamentul arteritelor şi în tratamentul bolii de iradiere.

Produsul românesc *(Vitamina PP)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,100 g şi sub formă de soluţie injectabilă 3% şi 5% de administrat intramuscular şi intravenos, în fiole de 1 şi 2 ml. Necesarul zilnic de vitamină PP este de 0,010 g. Pentru profilaxia pelagrei, se administrează 0,015—0,030 g/zi ; pentru tratamentul acestei boli, doza este de 0,050—0,250 g/zi.

Vitamina C sau *acidul ascorbic*, cu funcţie de sistem redox, intervine în : metabolismul celular, metabolismul general, fixarea calciului în oase, absorbţia fierului din tubul digestiv şi stimularea nespecifică de apărare a organismului. Omul normal are nevoie de 0,010 şi 0,070 g/zi, cantitate satisfăcută de o alimentaţie raţională care cuprinde fructe, legume, cartofi, citrice, varză. Vitamina C se absoarbe bine pe cale digestivă şi nu sînt nici un fel de depozite în organism, iar excesul se elimină pe cale renală. Este folosită în scorbut sau ca adjuvant în tratamentul a numeroase boli.

Produsul românesc *(Vitamina C)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,050 g şi 0,200 g sau sub formă de soluţie injectabilă 10% (intravenos sau intramuscular) în fiole de 0,200 mg/fiolă şi de 0,500 mg/fiolă. Doza, la adult, este de 0,100—0,200 g/zi, iar la copil de 0,05 g/zi.

Rutosidul este un glicozid, cu proprietăţile vitaminei P, cu acţiune de a proteja acidul ascorbic de oxidare. Menţine integritatea funcţională a capilarului, căruia îi creşte rezistenţa şi îi scade permeabilitatea.

Produsul românesc *(Rutosid)* este prezentat sub formă de comprimate de 0,02 g şi de soluţie apoasă injectabilă (4%) (intramuscular), în fiole de 2 ml (0,080 g/fiolă). Doza, la adult, este de 0,060—0,120 g/zi, pe cale orală, şi de 0,080—0,160 g/zi, pe cale parenterală. La copil, doza este de 0,020—0,060 g/zi. Este folosit în hemoragii prin fragilitate capilară, dar rezultatele terapeutice sînt îndoielnice.

Vitaminele K sau *vitaminele antihemoragice* sînt compuşi naturali sau sintetici, derivaţi din naftochinonă, şi care intervin în procesul de coagulare, prin stimularea sintezei hepatice de protrombină şi de proconvertină. Sînt medicamente antagoniste anticoagulantelor de tip cumarinic. Sînt folosite în : tratamentul sindroamelor hemoragice determinate de tratamente cu anticoagulante cumarinice, sau de hipoproteinemia congenitală ; hipoprotrombinemia, ca urmare a deficitului de absorbţie intestinală a vitaminei K (ictere obstructive, tratamente cu salicilaţi, cu sulfamide, cu antibiotice), sau ca deficit de pro-

Scanned with OKEN Scanner

ducere a vitaminei K (de ex., afecţiuni acute sau cronice hepatice). Vitaminele K sînt bine tolerate, reacţiile adverse fiind o raritate.

Vitamina K_3 sau *menadiona* este un produs de sinteză. Produsul românesc *(Vitamina K_3)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1%, în fiole de 1 ml (0,010 mg/fiolă). Doza, la adult, este de 0,010—0,030 g/zi ; doza, la copil, este de 0,010—0,020 g/zi, fără ca tratamentul să depăşească 3 zile.

Vitamina K_1 sau *fitomenadiona* este produsul natural. Produsul românesc *(Fitomenadion)* este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă (intravenos lent), în fiole care conţin 0,010 g pe fiolă. Durata tratamentului şi doza zilnică sînt direct legate de boala de tratat şi de starea clinică a bolnavului. Acţionează mai rapid, mai intens şi mai prelungit. Doza este de 0,010 g/zi, dar poate fi crescută pînă la 0,100 g în intoxicaţiile cumarinice. Tratamentul trebuie controlat clinic şi prin laborator (concentraţia de protrombină).

Vitamine liposolubile

Sînt substanţe termolabile, cu rezistenţă mare la mediu alcalin şi acid. Pentru a putea fi absorbite aceste vitamine este nevoie ca în intestin să existe grăsimi şi bilă. În acest fel, sînt explicabile carenţele de vitamine liposolubile, în marile tulburări de absorbţie a grăsimilor.

Organismul posedă mari rezerve de vitamine liposolubile, care sînt stocate mai ales în ficat. Din aceste motive, carenţa în vitamine liposolubile se face mai tîrziu, în schimb supradozările de medicamente folosite în scop terapeutic determină frecvent reacţii adverse importante.

Vitamina A sau *axeroftolul* este un stimulant eficace al troficităţii ţesuturilor epiteliale ; intervine în metabolismul calciului şi în vederea nocturnă. Se absoarbe bine din tubul digestiv, cu condiţia ca să existe în intestin bilă şi lipide. Depunerea se face în ficat în proporţie de 90%, iar eliminarea se face pe cale renală. Nevoia zilnică de vitamina A (5 000 U.I. pentru adult şi 1 500 U.I. pentru copil) este satisfăcută de o alimentaţie raţională. Sînt situaţii (sarcina, lactaţia, perioada de creştere) cînd nevoia de vitamină A este crescută. Administrarea în scop terapeutic timp îndelungat şi în cantităţi mari duce la hipervitaminoză A, tradusă clinic prin : tumefierea ţesutului subcutanat (gambe, regiunea plantară etc.), anorexie, fisuri ale comisurii bucale, căderea părului.

Produsul românesc *(Vitamina A)* este prezentat sub următoarele forme : drajeuri de 10 000 U.I./drajeu ; soluţie uleioasă injectabilă (intramuscular), în fiole care conţin 300 000 U.I./fiolă ; dispersie apoasă injectabilă (intramuscular), în fiole care conţin 200 000 U.I./fiolă ; soluţie uleioasă buvabilă (30 000 U.I./ml) ; capsule gelatinoase moi (50 000 U.I./capsulă). Doza, la adult, este de 2—10 drajeuri/zi sau 2—3 fiole/săptămînă sau între 20 şi 100 de picături/zi, din soluţia uleioasă pentru uz intern. Tratamentul durează în medie 30 de zile. La copil, doza variază cu vîrsta : 1/4—2 drajeuri/zi sau 1/3—1 fiolă la 2—3 săptămîni. Este folosită în : xeroftalmie, hemeralopie, boli ale pielii şi mucoaselor (rinite atrofice, prurit vulvar), rahitism.

Vitamina D este reprezentată de mai mulţi compuşi cu structură steroidică. Grupul vitaminelor D intervine în metabolismul calciului şi al fosforului, cărora le favorizează ab-

Scanned with OKEN Scanner

sorbţia digestivă şi utilizarea în ţesuturi. Carenţa de vitamina D se însoţeşte de scăderea calciului, de mobilizarea calciului din oase şi demineralizarea lor. La copilul mic, carenţa de vitamină D se traduce prin rahitism, iar la adult prin osteomalacie. Folosită în scop terapeutic, vitamina D duce la fixarea calciului în oase şi la creşterea absorbţiei digestive a calciului, în acelaşi timp cu scăderea hormonului paratiroidian.

Administrarea în exces a vitaminei D se manifestă prin : hipercalcemie, tulburări digestive (anorexie, greţuri, diaree), cefalee, întîrzieri în dezvoltare şi calcificări tisulare (plămîn, rinichi, vase de sînge) şi, uneori, insuficienţă renală. Pentru combaterea fenomenelor de supradozare sînt necesare : întreruperea administrării de vitamina D, regim alimentar sărac în calciu, administrarea din abundenţă de lichide şi, în cazuri foarte severe, administrarea de hormoni glucocorticoizi.

Vitamina D se absoarbe bine din tubul digestiv, în prezenţa bilei, ca şi după administrarea parenterală (intramusculară) ; majoritatea cantităţii absorbite se depune în ficat. Eliminarea se face pe cale renală.

Este folosită pentru profilaxia şi tratamentul rahitismului, ca şi în : osteoporoză, spasmofilie, hipocalcemie (de asociat cu calciu), tulburări ale metabolismului calciului şi fosforului, perioada de consolidare a fracturilor.

Produsul românesc de ergocalciferol *(Vitamina D_2)* este prezentat sub formă de soluţie uleioasă injectabilă (intramuscular), în fiole de 400 000 U.I. sau 600 000 U.I./fiolă şi sub formă de soluţie uleioasă buvabilă, în fiole care conţin 600 000 U.I./fiolă.

Un alt produs românesc *(Vitamina D_3 hidrosolubilă)* este colecalciferolul hidrosolubil, prezentat în fiole care conţin 600 000 U.I./fiolă. Este folosit, de obicei, pe cale orală, în tratamente individualizate, după cum este folosit în scop curativ sau profilactic.

Vitaminele K (antihemoragice) au fost prezentate la vitaminele hidrosolubile.

Vitamina E sau *alfatocoferolul* se comportă ca o substanţă antioxidantă, protejînd vitamina A şi acizii graşi de oxidare ; intervine în sinteza nucleoproteinelor. Sursa de vitamină E o reprezintă alimentaţia normală. Absorbţia din tubul digestiv se face lent şi numai în prezenţa bilei şi se depune în ficat. Eliminarea se face pe cale renală şi digestivă.

Produsul românesc *(Vitamina E)* este prezentat sub formă de drajeuri (0,030 g/drajeu) sau sub forma de soluţie apoasă injectabilă, în fiole (0,010 g sau 0,030 g sau 0,300 g pe fiolă) şi sub formă de capsule gelatinoase moi (0,030 g şi de 0,100 g pe capsulă). Doza, la adult, este de 0,050—0,200 g/zi, folosită de obicei în cure îndelungate. Este folosită în tratamentul avorturilor spontane, al tulburărilor de climacteriu, al distrofiei musculare şi pentru a combate sterilitatea.

Vitamina F conţine esteri etilici ai unor acizi graşi esenţiali nesaturaţi, cu rol în metabolismul lipidelor, al colesterolului, pentru troficitatea tegumentelor (de aceea este folosită în eczeme, seboree, acnee vulgară). Produsul românesc *(Vitamina F)* este prezentat sub formă de capsule gelatinoase şi de soluţie pentru uz intern. Doza, la adult, este de 4—5 capsule/zi sau de 50—150 picături de 3 ori/zi, pentru o durată între 1—3 luni. Doza, la copil, este de 1—20 picături, de 3 ori pe zi, după vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

Enzime și antienzime

Enzime :

Alfachimotripsina, enzimă proteolitică cu acțiune antiinflamatorie, dar numai în pH alcalin (la pH acid își scade activitatea) este folosită în edeme inflamatorii sau posttraumatice, în hematoame posttraumatice, în pelviperitonite cronice.

Produsul românesc *(Alfachimotripsină)* este prezentat sub formă de pulbere liofilizată, sterilă, în flacoane injectabile pentru administrare parenterală (intramuscular, peri- sau intraarticular). Doza, la adult, este de 1/2—1 flacon/zi sau la 2 zile, în raport și de modul de administrare. Soluțiile se prepară extemporaneu, iar seringile vor fi din material plastic, deoarece metalul reduce activitatea enzimei. Frecvent, produce reacții adverse, în special alergice, care pot merge uneori pînă la șoc.

Tripsina este o enzimă proteolitică, care acționează asupra țesuturilor denaturate ; este activă numai la pH alcalin. Pentru această acțiune proteolitică, este un bun antiinflamator local. Nu se resoarbe pe cale digestivă, fiind folosită numai în tratamentul proceselor inflamatorii necrotice sau purulente, de pe mucoase sau tegumente.

Produsul românesc *(Tripsină cristalizată)* este prezentat sub formă de pulbere liofilizată, obținută din pancreasul de bovine. Soluția este pregătită extemporaneu, conținutul flaconului fiind solubilizat în 10—15 ml soluție salină fiziologică, și în condiții de perfectă asepsie, iar folosirea se face imediat după solubilizare. Se folosește sub formă de comprese, care se schimbă la fiecare 3 ore. Este bine să se spele înainte cu o soluție de bicarbonat de sodiu pentru a alcaliniza pH local.

Hialuronidaza polimerizează acidul hialuronic, care este un constituent principal al țesutului conjunctiv, crescînd în acest fel permeabilitatea acestui țesut. Prin creșterea permeabilității țesutului conjunctiv, ușurează pătrunderea soluțiilor medicamentoase ; favorizează resorbția sîngelui, a transsudatelor din hematoame și a edemelor. Produsul folosit în țara noastră (Hyason) este prezentat ca substanță uscată (liofilizată) în fiole de 150 U.I. cu un solvent de 1 ml. Se folosește parenteral (subcutanat sau intramuscular), înainte ca în acele locuri să se injecteze soluții izotonice de glucoză sau saline (cînd acestea nu pot fi administrate pe cale intravenoasă). Nu se injectează în țesuturi infectate, deoarece ajută la diseminarea infecției.

Antienzime. Sînt folosite pentru a inhiba acțiunea enzimelor aflate în cantitate mare în organism și care intervin în mecanismul unor afecțiuni acute grave.

Aprotinina (Trasylol) este un polipeptid cu acțiune antifibrinolitică, prin inhibarea plasminogenului din plasmă.

Produsul românesc *(Katein)* este prezentat în fiole a 10 ml, care conțin 100 000 U.I.K. (unități inactivatoare de kalicreină). Este folosită în pancreatita acută, cît se poate de precoce, pentru a împiedica autodigestia și necroza pancreasului, dar nu influențează leziunile deja constituite. Este folosită și pentru tratamentul fibrinolizei acute, din formele severe de șoc. Se administrează în perfuzie intravenoasă foarte lentă, în doze diferențiate. Ca medicament antifibrinolitic se administrează între 10 000—100 000 U.I.K./zi ; în trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul precoce al pancreatitei, doza inițială este între 50 000—100 000 U.I.K., repetate din oră în oră, timp de 8—12 ore.

Folosirea enzimelor în terapia curentă va fi făcută cu multă grijă, deoarece generează reacții adverse foarte severe.

Bibliografie

BĂCANU GH. — Medicația antidiabetică, Centr. Ind. Med., București, 1972.

BALȘ M. G. — Antibioticele, Edit. medicală, București, 1965.

BALȘ M. G. — Terapia infecției, ed. a II-a, Edit. medicală, București, 1976.

BRAINERD H. — Elemente practice de diagnostic și tratament (trad.), Edit. medicală, București, 1967.

BRUCKNER S. — Reanimare și terapie intensivă, Edit. medicală, București, 1966.

* * * — Buletinul Ministerului Sănătății, 1978, nr. 2.

CUPARENCU B. — Farmacologie pentru medici, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.

CONSTANTINESCU C. — Plantele medicinale în apărarea sănătății, 1975.

DOBRESCU D. — Farmacodinamie, Edit. medicală, București, 1970.

DOBRESCU D. și colab. — Asocierea medicamentelor. Incompatibilități farmacodinamice, Edit. medicală, București, 1971.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Farmacologie clinică, Edit. medicală, București, 1977.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecții, Edit. medicală, București, 1977.

DUMINICĂ AL. — Farmacocinetica medicamentelor, Ref. gen., prezentat la U.S.S.M., Filiala București, decembrie, 1975.

DUMITRESCU D. și colab. — Malabsorbție de origine medicamentoasă, *Med. interna (Buc.)*, 1967, *39*.

GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de farmacologie aplicată, Edit. medicală, București, 1965.

HIRTZ J. — Quelque notions fondamentales in pharmacocinétique, *Presse méd.*, 1977, *6*.

HIRTZ J. — Quelque notions fondamentals in pharmacocinetique, *Presse méd.*, 1977, *27*.

HARRISON R. T. — Principes de médicine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

KONDI V. și colab. — Produse farmaceutice românești — derivate de sînge folosite în terapeutică, Edit. medicală, București, 1972.

MARCU C., STROESCU V. — *Viața med.*, 1978, *25*, 1.

MARCU C. — Farmacologie, Edit. didactică și pedagogică, București, 1965.

NEUMAN M. — *Ars Med. (Liestal)*, 1974, *1*.

NEUMAN M. — *Ars Med. (Liestal)*, 1974, *2*.

MOGA A., BRUCKNER I. — Medicina internă, Edit. didactică și pedagogică, București, 1967.

MILCU ȘT. M. — Endocrinologie clinică, Edit. medicală, București, 1967.

NICULESCU GH. și colab. — Practica terapiei medicamentoase, Edit. medicală, București, 1966.

PANAITESCU GH., POPESCU A. E. — Efecte secundare ale medicamentelor, Edit. medicală, București, 1970.

PANAITESCU GH., POPESCU A. E. — Reacții adverse medicamentoase, Edit. medicală, București, 1972.

PESSAYRE D. și colab. — *Presse méd.*, 1976, *5*, 18.

PREDESCU V. — Terapia psihotropă, Ed. medicală, București, 1966.

* * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Edit. medicală, București, 1978.

SEROPIAN E. — *Prod. farmac. (Buc.)*, 1972.

STROESCU V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Edit. medicală, București, 1977.

VASILIU GH. — Medicamente în terapeutica infantilă, Edit. medicală, București, 1969.

VOICULESCU M. — *Viața med.*, 1977, *9* (sept.).

VOICULESCU M. — *Viața med.*, 1978, *2* (febr.).

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA SPECIALA

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECȚII CU SPECTRU POLIETIOLOGIC

Septicemii

Septicemiile sînt infecții generale de regulă severe, cu evoluție imprevizibilă („infecție aciclică"), determinate de diferiți germeni sau de asocieri de germeni și caracterizate prin :

— poartă de intrare, la care se dezvoltă inițial procesul infecțios ;

— un focar septic, în strînsă legătură cu sîngele (de obicei flebitic), aflat în apropiere sau la distanță de focarul inițial, de unde se descarcă în circulație în mod repetat și în cantități mari germenii implicați ;

— repetate hemoculturi pozitive, care atestă prezența germenilor în circulație ;

— metastaze septice, reprezentînd însămînțări la distanță din torentul circular, fiecare putînd deveni un nou focar septic de diseminare.

Importanța septicemiilor reiese din : evoluția severă (letalitate de 15—30% și chiar mai mare) ; problemele speciale de tratament în cooperare interdisciplinară pe care le ridică (infecționist, reanimator, chirurg, medic de laborator clinic) ; creșterea incidenței bolii (rezultată din rezistența scăzută a bolnavilor imunodeprimați, diabetici, renali, cirotici, nou-născuți și bătrîni, bolnavi supuși anterior unor manevre de terapie intensivă etc., la care pot surveni septicemii cu germeni de spital, rezistenți la antibiotice).

Tablou clinic. Pe de o parte, tabloul clinic este reprezentat de semnele și simptomele septicemiei și, pe de altă parte, de modificările patologice de fond, pe care boala se poate suprapune.

Febra înaltă cu frisoane repetate, starea generală alterată, paloarea, diversele erupții cutanate, modificările clinice determinate de poarta de intrare și de metastaze, ca și cele produse prin participarea diferitelor organe la sindromul toxicoseptic (cardiovasculare, nervoase, renale, hepatice) realizează un tablou clinic destul de caracteristic. Evoluția, după cum s-a arătat, este imprevizibilă, examenul clinic minuțios și general poate decela zilnic apariția unor noi simptome și semne, determinate de descărcările de germeni din focarele septice și de mersul evolutiv al însămînțărilor existente. Se pot face supoziții asupra etiologiei bolii din unele particularități clinice, legate de focarul inițial și de localizarea și ca-

Scanned with OKEN Scanner

racterul metastazelor ; acestea vor fi prezentate la etiologie. Există forme clinice supraacute, în care decesul survine înainte de apariţia metastazelor, prin sindroame maligne antrenate de invazia bacteriană sistemică : şoc endotoxinic, şoc toxico-septic, sindrom de coagulare diseminată intravasculară. Aceste sindroame pot surveni şi în alte etape ale bolii, impunînd supravegherea permanentă, pentru a se putea interveni la timp.

Poarta de intrare (şi infecţia iniţială declanşatoare) poate fi, în ordinea frecvenţei : uterul, tegumentele (furuncule exprimate, stafilococie a feţei, plăgi şi arsuri infectate etc.) ; căile urinare (infecţiile urinare favorizate de cateterisme şi explorări endoscopice) ; căile biliare şi tubul digestiv (angiocolita, colita ulceroasă, apendicită) ; căile respiratorii (angine, sinuzite, pneumopatii) ; venele cateterizate timp îndelungat („septicemia de cateter") ; orice intervenţie chirurgicală efectuată în condiţii septice (traumatisme, fracturi deschise, plăgi penetrante în cavităţi etc.), cordonul ombilical (plaga ombilicală infectată) etc. De cele mai multe ori, poarta se recunoaşte uşor, uneori însă rămîne ascunsă (de multe ori „tăinuită", ca în cazul porţii uterine) ; în unele cazuri, evoluţia septicemiei survine după 1—2 săptămîni de la vindecarea infecţiei iniţiale, anamneza în aceste cazuri trebuind să o descopere (furuncule exprimate, angine, extracţii dentare etc.).

Metastazele sînt localizări septice, care apar în funcţie de : localizarea focarului septic (de ex. : abcese hepatice după infecţii digestive), de masivitatea invaziei sanguine şi de natura agentului patogen. Prin intensitatea fenomenelor clinice şi prin număr şi diversitate, metastazele pot domina tabloul clinic şi evoluţia septicemiei.

— Metastazele pulmonare şi pleuropulmonare sînt cele mai frecvente, deoarece plămînul este prima staţie tisulară a germenilor, antrenaţi de curentul sanguin adus din sistemul cav, teritoriu în care se găsesc de cele mai multe ori focarele septice ; evoluează uneori cu semne radiologice care pot sugera etiologia (stafilococi, bacili gramnegativi).

— Metastazele cutanate se prezintă ca : embolii pustuloase necrotic-hemoragic, cu localizare subunghială sau periunghială (stafilococ), elemente buloase necrotice (piocianic), peteşii cu intensitate şi confluenţă diferită (meningococi) etc. Ţesutul celular subcutanat şi masele musculare pot constitui sediul unor metastaze cu evoluţie spre supuraţie : celulită şi flegmoane (stafilococ, streptococ).

— Metastazele osteoarticulare cu tumefiere dureroasă şi epanşament sinovial purulent, localizate numai la nivelul articulaţiei ori cuprinzînd şi epifizele oaselor, sînt de cele mai multe ori semnătura etiologiei stafilococice.

— Metastazele meningocerebrale pot evolua ca meningite purulente sau ca abcese sau ca tromboflebite cerebrale (şi modificări secundare de L.C.R.).

— La nivelul cordului, pot să apară pericardite supurate, însămînţări endocardice (valvulare sau chiar parietale), embolii septice pe ramuri coronariene, cu apariţia de infarcte miocardice septice sau chiar de abcese miocardice (excepţional).

— Diseminările renale (microabcese, pielonefrite, simplă eliminare urinară a germenilor fără procese infecţioase, însă cu lezarea renală pe multiple căi patogenice : vasculară,

Scanned with OKEN Scanner

toxică etc.) şi prezenţa germenilor în splină cu reacţie inflamatoare proliferativă (splenomegalii, excepţional abcese şi infarcte septice în splină) sînt fenomene des întîlnite în cadrul septicemiilor.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* al septicemiei se face pe baza semnelor clinice (febră, frisoane repetate, stare generală gravă, poartă de intrare, metastaze, splina moale palpabilă etc.), care survin în anumite condiţii favorizante (arătate mai sus). Dificultatea diagnosticului clinic se datoreşte uneori tăinuirii istoricului bolii (este vorba de femei tinere cu paloare, frisoane, stare severă, la care, indiferent de datele de anamneză declarate de bolnavă, trebuie suspicionat un avort septic cu potenţial septicemic) ; alteori, diagnosticul precoce este dificil din cauza absenţei (negăsirii) porţii de intrare („septicemie fără poartă") sau (şi) absenţei metastazelor încă neconstituite. Suspiciunea clinică de septicemie impune de urgenţă, în primul rînd, nu tratament cu antibiotice, ci recoltări multiple pentru examene bacteriologice de la nivelul focarului infecţios iniţial, din sînge şi din metastaze. Se fac frotiuri şi culturi pe medii aerobe şi anaerobe din secreţii, exsudate şi epanşamente (secreţie din colul uterin, spută, puroi din furuncul, abcese, produse de puncţie, L.C.R., lichid pleural, metastaze cutanate etc.) ; se recoltează 5—10 hemoculturi pe medii aerobe şi anaerobe şi se fac repetate uroculturi, care pot surprinde agentul patogen în eliminarea lui renală. Diagnosticul de laborator precizează etiologia septicemiei şi condiţionează un tratament etiologic corect, prin indicaţiile aduse de antibiogramă şi prin posibilitatea urmăririi efectului antibacterian (bacteriostatic şi bactericid) al sîngelui şi al altor produse (L.C.R., exsudate etc.) asupra germenului propriu (controlul antibioticoterapiei prin determinarea nivelurilor eficiente inhibitorii — NEI — şi bactericide — NEB). Eforturile clinicianului şi ale medicului de laborator de a izola agentul patogen trebuie depuse cu încăpăţînare, de ele depinzînd în bună măsură şansele unui tratament corect. A trata o septicemie necunoscînd agentul patogen (nu numele lui ci chimiosensibilitatea lui !) înseamnă şanse de succes mai puţine şi riscul toxic de a „acoperi" boala cu o umbrelă largă de antibiotice. Se greşeşte de foarte multe ori, începînd o antibioticoterapie empirică într-o boală febrilă severă suspectă de septicemie, fără să se înceapă în prealabil recoltările pentru examene bacteriologice. De aceea, *înainte de orice antibiotic*, bolnavul trebuie spitalizat, iar în spital (de specialitate medico-chirurgicală sau boli infecţioase) trebuie să se facă mai întîi recoltări. Deseori este nevoie, cu oarecare riscuri desigur, să se întrerupă antibioticoterapia pentru 12—24 de ore, pentru a se face recoltări cu şanse de reuşită.

Examenele de laborator şi paraclinice trebuie îndreptate către cunoaşterea tulburărilor funcţionale ale aparatelor şi organelor : hemoleucogramă cu hematocrit, examene de urină, uree, creatinină, glicemie, examene radiologice, E.C.G., examen genital, examen O.R.L. etc.

Deoarece rezultatul examenelor bacteriologice durează cîteva zile, timp în care bolnavul nu poate rămîne fără tratament antibiotic, acesta se instituie în mod empiric, în funcţie de aprecierea statistică a etiologiei (germenul cel mai des incriminat) şi în funcţie de tabloul clinic (poartă de intrare, metastaze etc.), care uneori sugerează o etiologie.

Scanned with OKEN Scanner

Septicemia cu stafilococ este certă, cînd apare după un furuncul (stafilococie a feţei) ; este frecventă cînd poarta de intrare este uterină. Metastazele pulmonare arată modificări radiologice sugestive : bule de emfizem, focare necrotice, empieme pleurale etc. Pe piele, determinările embolice au aspect necrotic pustulos-hemoragic, localizate în special la nivelul degetelor. Artritele supurate se întîlnesc în mod obişnuit. Prinderea endocardului valvular, indemn sau anterior lezat, sau chiar parietal este posibilă.

Septicemia cu bacili gramnegativi survine după infecţii uterine post abortum, după infecţii urinare sau biliare. Apare mai frecvent la copilul mic şi la bătrîni. Evoluează deseori cu anemie, cu atingere renală, uneori cu icter (în special în cazul *E. coli)* ; oricînd, în decursul evoluţiei, poate să apară o stare de şoc cu prăbuşire tensională şi cu tot cortegiul clinic şi fiziopatologic al şocului endotoxinic (vezi la „Partea generală").

Septicemia cu piocianic survine mai des la copil, la vîrstnic şi la bolnavi taraţi, după infecţii urinare sau arsuri infectate. Metastazele cutanate sînt caracteristice (în număr mic şi de aspectul unor flictene necrotic-hemoragice de cîţiva cm diametru).

Septicemia cu streptococ este mult mai rară decît înainte de era antibioticelor, cînd se situa pe primul loc ca frecvenţă. Se dezvoltă după angine, după infecţii cutanate etc. Sînt sugestive metastazele musculare, sub formă de miozite, în care prin puncţie se poate pune în evidenţă agentul patogen.

Septicemia cu Clostridium perfringens (C. welchii) survine rar, avînd poarta de intrare uterină şi evoluează cu un sindrom hemolitic masiv cu icter şi insuficienţă renală cu azotemie.

Septicemia cu Salmonella cholerae suis are poartă digestivă, începînd de obicei cu o enterită şi evoluează cu icter, determinări osteoarticulare şi endocardice.

Septicemia cu bacili gramnegativi anaeorbi nesporulaţi, care populează, în mod normal, lumenul intestinal *(Bacteroides)*, este destul de frecvent determinată de o asociere între aceşti anaerobi, stafilococi şi (sau) bacili gramnegativi. Orice septicemie post abortum trebuie bănuită de o participare anaerobă ; foarte rare cazuri de septicemie cu un bacteroid *(Bacillus funduliformis)* au survenit după angine acute cu flebită pe vena jugulară.

Septicemia cu meningococ evoluează, de obicei, la vîrstă tînără, tabloul clinic este dominat de meningita purulentă, care însă nu este obligatorie, de erupţia purpurică şi de frecvenţa mare a sindromului toxic septic (Waterhouse-Friderichsen).

Septicemia cu pneumococ însoţeşte deseori meningoencefalita pneumococică şi poate evolua cu determinări pulmonare şi pericardice, alături de cele nervoase.

Septicemia cu alţi germeni. Şi alţi germeni pot fi implicaţi în etiologia septicemiilor, cărora le imprimă uneori o evoluţie clinică oarecum sugestivă pentru etiologie : enterococ (Streptococcus faecalis), streptococ viridans, gonococ, bacili grampozitivi (bacteridia cărbunoasă, Listeria monocitogenes, Erisypelothrix rusiopathiae etc.), bacili gramnegativi (Proteus, Klebsiella, Aerobacter, hemofili, pasteurele, salmonele etc.). Tablouri de septicemie, mai ales în condiţii precare de rezistenţă, pot fi determinate şi de alte microorganisme pato-

Scanned with OKEN Scanner

gene, cum ar fi fungii (Candida, Aspergillus etc.).

Din succinta enumerare de mai sus, reiese încă o dată necesitatea absolută de a se preciza etiologia (un singur microorganism sau destul de frecvent, mai ales în septicemiile cu poartă uterină, asociere de aerobi şi anaerobi).

Diagnosticul diferenţial al septicemiei trebuie făcut cu *bacteriemia*, care reprezintă prezenţa pasageră în sînge a unui germen cauzal al unei singure determinări (pneumonie, meningită, infecţie urinară, infecţie biliară, supuraţii viscerale profunde etc.). Este de remarcat că fenomenul de revărsare sanguină de germeni saprofiţi (ca de ex. după brasajul intempestiv al dinţilor, bacteriemia postprandială de origine intestinală etc.) survine deseori în condiţii normale, fără să ducă la constituirea unei septicemii, deoarece sîngele este înzestrat cu multiple mecanisme antibacteriene eficiente. De altfel, nici în septicemie nu există multiplicare de germeni în sînge (excepţie face septicemia carbonoasă), ci numai supravieţuirea lor.

Tratament. Principiile generale de tratament sînt următoarele :

— Spitalizarea bolnavilor cu septicemie este indicat să se facă în unităţi special organizate, cu dotare şi personal corespunzător, în care să se poată exercita o colaborare între clinician, chirurg şi medic de laborator şi în care să se poată aplica o terapie intensivă, de cele mai multe ori necesară în aceste cazuri. Este de amintit costul foarte ridicat al tratamentului (antibiotice în primul rînd), fapt subliniat atît în literatura medicală străină, cît şi în cea din ţară.

Deşi la noi în ţară nu s-au organizat astfel de unităţi specializate pentru terapia infecţiilor sistemice grave (septicemii şi endocardite), există tendinţa internării acestor bolnavi în secţiile de boli infecţioase din centrele mari judeţene (universitare îndeosebi). Transferul în aceste secţii este bine să fie precedat de consulturi privind în special tratamentul antiinfecţios pe durata rămînerii în secţiile unde se aplică tratament chirurgical de specialitate (obstetrică şi ginecologie, ortopedie, urologie, traumatologie, secţia pentru arşi etc.).

— Tratamentul este complex, adresîndu-se în primul rînd agentului patogen, care trebuie izolat şi testat la antibiotice. Antibioticoterapia raţională impune alegerea, de obicei, a unor asocieri de antibiotice cu efect sinergic (sau cel puţin aditiv, în nici un caz antagonic), cu acţiune bactericidă, cu concentrare înaltă în sînge şi la nivelul metastazelor, cu efecte toxice cît mai puţine, adaptat condiţiilor speciale ale terenului (gravidă, prematur şi nou-născut, vîrstnic, deficient renal ori hepatic, teren alergic etc.) şi aplicat pe o durată suficientă pentru a împiedica recăderile. Controlul tratamentului antimicrobian se face clinic, pe baza evoluţiei zilnice ; scăderea febrei, dispariţia frisoanelor, ameliorarea stării generale nu apar în cîteva zile, ca în majoritatea bolilor infecţioase acute, susceptibile de un tratament antibiotic eficient. De aceea, tendinţa de a se modifica schema de antibiotice după cîteva zile, din cauza persistenţei febrei şi a celorlalte semne evolutive de infecţie, nu este justificată.

Controlul clinic al eficienţei antibioticoterapiei trebuie completat cu un control de laborator, pe două linii : pentru aprecierea mersului infecţiei (negativarea hemoculturilor, dispariţia germenilor din focarele metastatice, ameliorarea examenelor

Scanned with OKEN Scanner

hematologice şi paraclinice urmărite în evoluţie) şi pentru aprecierea concentraţiilor eficiente (dar nepericuloase în cazul aminoglicozidelor şi al altor substanţe antimicrobiene mai toxice), active faţă de propriul germen (NEI, NEB).

În legătură cu alegerea antibioticelor pentru tratamentul unei septicemii, deseori este nevoie de mult discernămînt în interpretarea datelor de laborator. Izolarea unei specii bacteriene de la nivelul focarului septic iniţial nu este un argument întotdeauna convingător asupra rolului etiologic al acesteia, mai ales cînd focarul este situat pe tegumente ori mucoase, unde există în mod obişnuit o floră saprofită. De asemenea, dezvoltarea unui germen într-o singură hemocultură ridică semne de întrebare cînd specia bacteriană este un saprofit sau un germen condiţionat patogen (stafilococ alb, de exemplu), deoarece contaminarea în cursul recoltării sau a tehnicilor de urmărire în laborator nu este imposibilă. Aceeaşi îndoială o poate ridica uneori izolarea unor saprofiţi de la nivelul metastazelor.

Pe de altă parte, se ştie că tocmai aceşti germeni saprofiţi devin condiţionat patogeni şi pot determina infecţii sistemice severe la pacienţi cu rezistenţă scăzută. De aceea, pentru a avea o dovadă neîndoioasă că microorganismul sau microorganismele izolate de la un caz de septicemie sînt agenţi cauzali ai bolii, trebuie ca ei să fie izolaţi din mai multe locuri (poartă de intrare, sînge, metastaze) şi ca mai multe hemoculturi să se pozitiveze cu aceiaşi germeni. În cazul izolării unui agent *(patogen,* de regulă), cum ar fi meningococul, bacteridia carbonoasă, salmonelă etc., dovada etiologiei este indiscutabilă (deşi pentru unii germeni pot exista purtători sau eliminatori, desigur nu sanguini, ci intestinali ori rinofaringieni).

Îndoieli justificate pot surveni şi în legătură cu rezultatul antibiogramei, care se vrea argumentul hotărîtor pentru alegerea tratamentului. Dacă nu se respectă riguros tehnica standardizată, rezultatele variază foarte mult pentru metoda difuzimetrică (s-a creat butada : „este mare greşeală să nu ceri antibiograma, dar este mai mare greşeală să te iei după ea"). Din această cauză, este necesar să se determine şi concentraţia minimă inhibitorie şi bactericidă (CMI şi CMB) a germenului izolat faţă de antibioticele active, alese pentru a fi administrate. Clinicianul care tratează septicemii şi endocardite trebuie să cunoască şi limitele examenelor de laborator, pentru o corectă interpretare a rezultatelor. Pînă la sfîrşit, hotărîtor în apreciere este contextul clinic şi bunul simţ şi experienţa clinicianului ; în acest fel, butada amintită se poate modifica : „...este mai mare greşeală să te iei *numai* după ea !"

— Tratamentul care vizează corectarea dezechilibrelor funcţionale şi a altor mecanisme patogene şi suferinţe organice, ameninţătoare de viaţă, impune o atenţie specială şi deosebită promptitudine în aplicarea lui. Este vorba de insuficienţa cardiovasculară acută, şocul endotoxinic, sindromul de coagulare diseminată intravasculară, insuficienţa renală, dezechilibrele acidobazice şi hidrominerale, insuficienţa hepatică etc., care pot surveni în cursul evoluţiei infecţiilor sistemice (vezi „Partea generală").

— Stimularea rezistenţei specifice sau nespecifice faţă de agresiunea bacteriană presupune injecţii cu imunoglobuline, transfuzii cu sînge

Scanned with OKEN Scanner

(cînd anemia este severă, ceea ce survine deseori) etc.

— Asanarea focarelor septice pe cale chirurgicală (puncţii, incizii cu drenaje, excizii, după cum este cazul) este o intervenţie terapeutică de primă importanţă, fără de care rezolvarea acestor focare, numai prin mijloacele de apărare ale organismului şi cu ajutorul antibioticelor, nu este posibilă.

Practica terapiei septicemiilor va ţine seama de regulile generale amintite mai sus adaptîndu-se fiecărui caz în parte în funcţie de etiologie, de caracterele bolii şi de particularităţile terenului pe care evoluează boala. În ce priveşte tratamentul intensiv, impus de tulburările funcţionale şi suferinţele organice cauzate de boală, se va consulta partea generală (generalităţi despre tratamentul bolilor infecţioase), iar în ce priveşte antibioticoterapia se va consulta şi capitolul respectiv din partea generală.

Există *trei situaţii*, în care se poate afla medicul chemat să trateze cu antibiotice o septicemie :

a) necunoaşterea etiologiei, fie temporar, în aşteptarea rezultatelor examenelor bacteriologice, fie pe tot timpul bolii, ca în cazurile transferate din alte secţii, în care s-a făcut tratament care împiedică izolarea agentului patogen (chiar după o pauză de 12—24 de ore de întrerupere a acestui tratament) ; în plus, tabloul clinic nu sugerează etiologia ;

b) etiologia este sugerată de tabloul clinic (aşa cum s-a arătat mai sus), fără însă a avea confirmarea de laborator, din diverse motive ;

c) etiologia este precizată de izolarea convingătoare a unui microorganism, pe care-l are la dispoziţie pentru controlul pe parcurs al eficienţ tratamentului aplicat.

În prima situaţie, se recurge la administrarea unor antibiotice asociate, care să acopere etiologia mai frecvent întîlnită adică : stafilococ, bacil gramnegativ, eventual în asociere cu anaerobi. Asocierea oxacilină + gentamicină + metronidazol în doze maxime, administrate primele două parenteral (intramuscular şi intravenos), ultimul oral, asigură un efect sinergic bactericid atît asupra stafilococilor producători de penicilinază, cît şi asupra altor coci grampozitivi şi gramnegativi şi bacili grampozitivi (prin oxacilină), ca şi asupra multor specii de bacili gramnegativi (prin gentamicină, care este activă şi asupra multor coci, inclusiv stafilococul) şi asupra anaerobilor gen bacteroizi (prin metronidazol). Unii autori consideră utilă asocierea la oxacilină şi gentamicină a penicilinei G, în doze mari. În lipsă, dar cu eficacitate ceva mai redusă, gentamicina se poate înlocui cu kanamicina. Alţi autori consideră că asocierea o cefalosporină + gentamicină ar avea o acoperire mai largă şi mai sigură, cu condiţia ca cefalosporina să nu fie nefrotoxică (adică nu cefaloridină !). Pentru doze, la adult şi la copil, pentru modul de administrare, ca şi pentru mai buna înţelegere a asocierilor de antibiotice, este necesar să se consulte în întregime capitolul consacrat antibioticelor şi chimioterapicelor.

În celelalte două situaţii, atitudinea este una singură şi va avea în vedere alegerea unui sau unor antibiotice, active faţă de germenul presupus sau confirmat a fi cauzal.

Există unii germeni, la care nu este necesară antibiograma, deoarece chimiosensibilitatea lor se menţine neschimbată faţă de unele antibiotice. Astfel sînt : streptococul beta-hemolitic, menigococul, pneumococul (în

Scanned with OKEN Scanner

ultimul timp, s-au descris totuşi rare tulpini rezistente), clostridiile (anaerobi telurici sporulaţi cu morfologie de bacili grampozitivi, agenţi ai gangrenei gazoase şi ai unor stări septicemice însoţitoare ; Clostridium perfringens, agent al unor septicemii post partum etc.), bateridia carbonoasă (septicemia carbonoasă este foarte rară, survenind ca o complicaţie a localizării cutanate). Toţi aceşti germeni sînt constant sensibili la penicilină. În septicemiile bănuite sau confirmate a fi datorate acestor germeni, tratamentul se face cu doze corespunzătoare de penicilină G (6 000 000—12 000 000 U.I./zi, la adult), în administrare intravenoasă şi intramusculară. La persoane alergice la penicilină, se recurge la eritromicină pe cale orală, la început şi intravenos, în doze mari (la adult : 2—3 g/zi, oral ; 0,9 g/zi intravenos).

În majoritatea cazurilor, în etiologia actuală a septicemiilor sînt implicaţi germeni cu sensibilitate variabilă la antibiotice, fiind obligatorie practicarea antibiogramei, cînd este izolat germenul ; cînd etiologia este numai presupusă, se vor alege antibiotice, care au şanse de a fi mai eficace. În toate cazurile, alegerea ţine seama de situaţia fiecărui caz, în funcţie de tabloul clinic (de ex., cînd există o determinare meningiană, se aleg antibiotice care difuzează bine în L.C.R., altfel, este necesară administrarea intrarahidiană ; cînd există determinări hepatobiliare, osoase etc., se aleg antibioticele cu concentrare în bilă, în oase etc.) şi în funcţie de particularităţile de teren (se vor respecta contraindicaţiile la copil, persoane cu alergie, cu insuficienţă hepatică sau renală etc.).

Septicemia stafilococică (cel mai frecvent întîlnită, în 60% din cazuri) trebuie tratată (de la început, sau în lipsa certitudinii acestei etiologii, care doar se presupune pe baza tabloului clinic), ca şi cum ar fi cauzată de stafilococi betalactamazopozitivi. La aceasta, îndreptăţeşte faptul că mai puţin de un sfert dintre stafilococii patogeni izolaţi de la bolnavi mai sînt sensibili la benzilpenicilină. În aşteptarea antibiogramei, se recurge deci, în aceste septicemii, la asocierea dintre o betalactamină rezistentă la penicilinază (oxacilina) şi un aminoglicozid (gentamicină). Antibiograma poate indica schimbarea oxacilinei cu o cefalosporină sau cu eritromicină sau cu lincomicină sau cu antistafilococice de excepţie (vancomicină). Este de luat în seamă şi asocierea cotrimoxazolului, deseori activ faţă de stafilococ. În funcţie de rezultatul antibiogramei, alegerea antibioticului va ţine seama, aşa cum s-a mai arătat, şi de particularităţile clinice şi de teren.

Durata tratamentului antibiotic se va prelungi 7—10—14 zile în afebrilitate, pentru a se evita recăderile, care survin frecvent după tratamentele scurte.

Septicemia cu Esch. coli se tratează cu asocierea gentamicină (sau kanamicină, sau colistină) + ampicilină (eventual şi cotrimoxazol). Se poate utiliza, în diverse asocieri, şi o cefalosporină (cefalotina), în funcţie de chimiosensibilitate. În septicemia colibacilară sau în cea determinată de alţi bacili gramnegativi, se va urmări funcţia renală, deseori afectată prin boală şi se vor ajusta dozele, dar mai ales se va prelungi intervalul dintre doze, în funcţie de starea funcţiei renale. Dat fiind nefrotoxicitatea antibioticelor active pe bacilii gramnegativi, este necesar să se determine nivelurile sanguine de antibiotic, pentru a se evita acumulările toxice. Instalarea rezistenţei

Scanned with OKEN Scanner

față de aminoglicozide poate surveni după tratamente prelungite, uneori și mai repede.

Septicemiile cu alți bacili gramnegativi (proteus, piocianic, Klebsiella-Enterobacter etc.) trebuie tratate numai în funcție de antibiogramă. Pe lîngă antibioticele amintite la colibacil, se recurge la carbenicilină și polimixină B ori la colistină în infecția cu piocianic ; de asemenea, sînt situații în care cloramfenicolul poate fi util.

Septicemia cu salmonele beneficiază, în general, de tratament cu ampicilină asociată cu cotrimoxazol.

Septicemia cu enterococ se tratează cu asocierea penicilină G (sau mai bine ampicilină) + streptomicină (sau kanamicină, sau gentamicină), care este sinergică.

Infecțiile sistemice cu hemofili au ca primă indicație terapeutică ampicilina ; în unele situații, se utilizează cloramfenicolul.

Infecțiile cu bacili anaerobi gramnegativi, avînd în vedere că specia *Bacteroides fragilis* este rezistentă la betalactamine, la aminoglicozide și la alte antibiotice, se tratează cu lincomicină sau cu clindamicină sau cu metronidazol (2 g/zi ; la adult, în 3—4 prize), la care acești germeni sînt sensibili.

Septicemia cu fungi (Candida albicans, Criptococcus neoformans, Aspergillus, actinomicete etc.) are o incidență în creștere, fiind favorizată de tratamente imunodeprimante (corticoizi, citostatice), mai ales la bolnavi cu transplante de organe, sau cu tratamente antibiotice prelungite, ca și în cazuri de suprainfecția cateterelor venoase prelungite. Diagnosticul clinic se bănuiește pe baza condițiilor favorizante și a apariției unei micoze localizate extensive și se confirmă prin izolarea din sînge și din focarele septice ale fungilor (și din cateterul extras). În afară de tratamentul local cu fungistatice (nistatină), fie că se aplică pe mucoase ori tegumente, fie în administrarea orală pentru efectul local intestinal, este necesar să se administreze pe cale intravenoasă amfotericina B, în doze crescînde pînă la maximum 1 mg/kilocorp/zi, de regulă 30—50 mg/zi, în soluție de glucoză izotonică (antibioticul precipită în soluții saline). Toleranța amfotericinei B nu este bună, determinînd, ca reacții adverse, febră, frisoane, grețuri și vărsături, dureri abdominale și diaree, care survin la 1—2 ore după fiecare perfuzie. Pentru diminuarea acestor reacții, se administrează, în prealabil, acid acetilsalicilic, un antihistaminic sau clorpromazină. În funcție de fungigramă, se poate recurge la antifungice cu toleranța mai bună (clotrimazol, miconazol), tot în administrare intravenoasă. Pentru infecția sistemică cu actinomicete, penicilina G este de prima indicație (6 000 000—12 000 000 U.I./zi).

Din cele prezentate mai sus, reiese că antibioticoterapia septicemiilor nu poate fi aplicată în mod corect fără cunoașterea aprofundată a următoarelor date :

a) agentul patogen (comportarea inițială și pe parcurs față de antibiotice, însușirile patogene principale) ;

b) particularitățile cazului clinic, atît în ce privește evoluția bolii (focar inițial, localizarea metastazelor, mecanisme fiziopatologice), cît și ale terenului pe care ea evoluează ;

c) antibioticele și chimioterapicele (activitate antibacteriană și spectru, mod de acțiune, farmacocinetică, reacții adverse).

Scanned with OKEN Scanner

Lipsa de răspuns a antibioticoterapiei corect instituite după un timp corespunzător (10—14 zile), manifestată prin persistența febrei, ridică următoarele suspiciuni : existența unor metastaze supurate colectate profund, în care antibioticele nu se concentrează (se impun investigație și evacuare chirurgicală a colecțiilor) ; suprainfecția cu alt germen (fung, bacil Koch etc.), rezistent la tratamentul antimicrobian ; apariția chimiorezistenței germenului față de antibiotice, îndeosebi în cazul antibioticelor la care rezistența dobîndită se instalează repede (culturi pozitive, antibiogramă modificată) ; febră de origine medicamentoasă (prin antibiotice) ; febra ține de boala de fond, pe care a survenit septicemia.

În afară de antibiotice, combaterea agentului patogen, în cadrul terapiei septicemiilor, presupune și alte intervenții, în funcție de situație.

În acest cadru, pot fi considerate *intervențiile chirurgicale* pentru evacuarea și drenarea colecțiilor purulente sau asanarea focarelor septice inițiale sau metastatice (chiuretajul uterin, ligatura sau excizia tromboflebitelor superficiale, puncția evacuatoare și incizia abceselor și flegmoanelor, histerectomia, splenectomia, rezecția de valvule cardiace septice etc.). Alteori, tratamentul nu este chirurgical, ci medical, ca în epanșamentele seroaselor (pleurezie, pericardite purulente) și în artritele supurate, în care se fac repetate puncții evacuatoare cu introducerea antibioticului activ, în doză corespunzătoare. În metastazele articulare, se indică imobilizarea gipsată cu fereastră, pentru a se putea efectua punctiile. Intervenția chirurgicală este, uneori, obligatorie și în aceste situații, dacă tratamentul medical nu dă rezultate (pleurotomie, pericardotomie).

Tratamentul pentru *corectarea dezechilibrelor grave funcționale*, care pot complica deseori evoluția septicemiilor, a fost prezentat la capitolul respectiv al părții generale.

Corticoterapia în septicemie este încă subiect de discuții. Nu se discută indicația farmacologică a hidrocortizonului hemisuccinat în doze mari în administrarea intravenoasă, pentru cîteva zile, în stările de șoc, care este obligatorie, ci corticoterapia prelungită, indicată pentru efectele bune antiinflamatorii. Dat fiind pericolul favorizării infecției, chiar în condițiile în care infecția este stăpînită printr-o antibioticoterapie eficientă, majoritatea autorilor manifestă rezerve față de corticoterapie.

Profilaxie :

— Promovarea stării de sănătate prin deprinderi igienice, alimentație și viață rațională, cu evitarea toxicelor și prin educație sanitară, în sensul prezentării la medic în cazul infecțiilor, pentru a fi tratate corect și precoce ; de ex., mulți nu cunosc pericolul „stoarcerii" furunculelor sau palpării intempestive a adenopatiilor satelite unor infecții (angină, piodermite etc.), manevre care produc devărsări de germeni în sînge ; de asemenea, mulți nu cunosc pericolul imens al avorturilor criminale etc.

— Asistență specială acordată subiecților expuși infecțiilor sistemice (diabetici, renali, hepatici, bolnavi cu tratamente imunosupresive prelungite, nou-născuți îndeosebi prematuri, vîrstnici etc.) ; în aceste cazuri, igienizarea ambianței de la domiciliu sau de la spital trebuie riguros întreținută ; infecțiile care pot deveni porți de intrare pentru infecții sistemice trebuie tratate corect ; chimioprofi-

Scanned with OKEN Scanner

laxia de rutină cu antibiotice este contraindicată.

— Prevenirea şi combaterea infecţiilor nozocomiale, cu atenţie mare la dezinfecţia secţiilor de terapie intensivă, unde există subiecţii cei mai expuşi şi unde se acumulează şi germenii cei mai rezistenţi. Cateterele venoase vor fi aplicate pentru timp limitat şi vor evita zonele inghinocrurale.

— Măsuri menite să scadă incidenţa septicemiilor în urma intervenţiilor chirurgicale şi obstetricale cu atenţionarea asepsiei şi antisepsiei şi cu renunţarea la profilaxia nejustificată cu antibiotice.

Endocardite

Infecţii sistemice foarte apropiate de septicemii, cu care practic se confundă în multe cazuri, endocarditele bacteriene reprezintă localizarea infecţiei la nivelul endocardului, de cele mai multe ori anterior lezat prin afecţiuni de obicei reumatismale.

Clasificarea în *endocardite primitive,* cînd grefarea infecţiei se face pe un endocard deseori indemn anterior, ca o metastază în cadrul unei septicemii, ea însăşi devenind un focar septic de diseminare hematogenă, şi în *endocardite secundare,* cu grefarea infecţiei pe o veche suferinţă valvulară (reumatismală, malformaţii, cord operat etc.), nu îndepărtează ambele forme de mecanismul patogenic al septicemiilor, în care se recunosc : a) o poartă de intrare (angină, alte focare infecţioase dentare sau cu alte localizări), ca şi în septicemii ; b) prezenţa focarului septic, intim legat de circulaţia sanguină, care este chiar grefa endocardică ; c) descărcări de germeni în sînge ; d) metastaze, embolii septice, diseminate în marea circulaţie (pentru endocardita de cord stîng) şi în mica circulaţie (pentru endocardita de cord drept).

Între cele două forme de endocardită, există de multe ori diferenţe de etiologie şi evoluţie clinică : cele primitive evoluează de obicei *acut,* zgomotos (endocardite acute, maligne, ulcerovegetante), cu letalitate ridicată şi cu etiologie identică ca frecvenţă şi ca specii bacteriene cu a septicemiilor, iar cele secundare evoluează de obicei *subacut* (endocardită lentă sau subacută, boala Osler), cu letalitate mai mică şi cu etiologie în care sînt implicaţi germeni mai puţin patogeni (streptococ viridans, enterococ etc.) ; etiopatologia acesteia din urmă include participarea alături de infecţie a unor mecanisme imunalergice, cu organizarea unor leziuni întreţinute la nivelul endocardului.

Tablou clinic. Trăsătura clinică principală a endocarditelor septice (denumirea de septic permite includerea pe lîngă a celor bacteriene şi a celor determinate de fungi, chlamidii şi rickettsii) este dominarea tabloului clinic de *localizarea infecţiei la nivelul endocardului.* Aceasta face ca pe prim plan să se situeze triada clasică : febră, sufluri cardiace şi embolii (hematurie, splenomegalie, diverse embolii septice în sistemul nervos central, arterele membrelor, plămîni, piele etc.).

Diagnostic. Endocardita septică, spre deosebire de septicemie, este mai dificil de diagnosticat. De obicei, diagnosticul se stabileşte mai tardiv, în stadiul de boală febrilă prelungită, îndelung investigată, deseori tratată la încercare cu antibiotice şi trecută din serviciu în serviciu. Întîrzierea diagnosticului se datoreşte faptului că din triada clasică, uneori, nu rămîne decît febra ; suflurile pot lipsi în localizările pe endocardul parietal

Scanned with OKEN Scanner

(apanajul piogenilor), iar emboliile pot rămîne mult timp în stadiu subclinic sau pot să apară tîrziu ; poarta de intrare a infecției trece deseori neobservată, pătrunderea germenilor în torentul circulator către endocard putîndu-se face fără modificări patologice manifeste sau în absența oricăror modificări. Schimbările survenite în tabloul clinic clasic descris altădată țin de diversificarea etiologiei, de incidența crescută la vîrstă înaintată și de transformările antrenate de antibioticele administrate empiric, în necunoștință de cauză.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza semnelor clinice coroborate cu investigațiile paraclinice (printre care ecografia cardiacă pare a se impune) și de laborator. Condiția diagnosticului rămîne izolarea agentului patogen din sînge ; este nevoie de recoltarea a multor hemoculturi (6—10) și de pozitivarea a mai multora dintre ele. Ca și în cazul septicemiilor, izolarea agentului patogen este elementul esențial pentru tratament. Proporția încă mare de endocardite cu hemocultură negativă din unele centre ține în bună parte de insuficiența investigației bacteriologice ; implicarea formelor L ale bacteriilor și a altor microorganisme (fungi, Coxiella burneti etc.) trebuie avute în vedere.

Tratament. Acesta respectă regulile generale ale tratamentului din septicemii.

Antibioticoterapia prelungită (6 săptămîni), cu substanțe active, bactericide, în doze mari, este baza tratamentului. Se recurge tot mai mult, mai ales în cazul endocarditelor subacute, la administrarea intermitentă, în două prize pe zi la interval de 12 ore, pentru a se lăsa timp pentru reluarea multiplicării bacteriene, fază în care antibioticele sînt mai active. De obicei, administrarea antibioticelor se face pe cale intravenoasă. Alegerea antibioticelor se face, ca la septicemie, în funcție de situație : cunoașterea (presupunerea agentului patogen) sau necunoașterea lui.

Tratamentul antibiotic al endocarditelor *acute* este același ca și la septicemii.

Tratamentul endocarditelor *subacute* a căror etiologie în mare majoritate este acoperită de streptococ viridans, enterococ și stafilococ alb coagulazonegativ (așa zis „nepatogen" !) are ca bază asocierea sinergică dintre betalactamine și aminoglicozide.

Se recurge la *penicilină G*, în doză de 6 000 000—8 000 000 U.I./zi, în cazul streptococilor sensibili (cu CMI sub 0,2 U.I./ml) și de 10 000 000—20 000 000 U.I., în cazul celor rezistenți (cu CMI peste 0,2 U.I./ml), asociată cu *streptomicină*, 2 g/zi în primele 2 săptămîni, apoi 1 g/zi. Pentru obținerea unor niveluri ridicate de antibiotic în sînge (și în focarul endocardic), penicilina se administrează în perfuzii intravenoase și i se asociază probenecid 2 g/zi sau penicilina V (600 000 U.I. la 6 ore), pentru a se întîrzia eliminarea tubulară a penicilinei. Streptomicina poate fi înlocuită în primele 14 zile de kanamicină (1,5 g/zi).

În endocardita cu streptococ fecal (enterococ), se preferă asocierea *ampicilină* (10—12 g/zi, la adult) + *streptomicină* (sau kanamicină, sau gentamicină) ; în unele cazuri, în locul ampicilinei, se recurge la cefalotină (10—12 g/zi, la adult), în aceleași asocieri.

Așa cum s-a arătat la capitolul despre antibiotice, dozele mari de penicilină G administrate intravenos pot deveni periculoase, îndeosebi în endocardite, prin aportul excesiv de potasiu ; din această cauză, se alege

Scanned with OKEN Scanner

o combinaţie de penicilină sodică şi potasică.

O problemă deosebit de grea este alergia la penicilină ; se poate recurge la cefalosporine (cu riscul în 20% din cazuri de alergie încrucişată) sau la eritromicină ; se poate încerca cu multă prudenţă şi înarmaţi cu trusa antişoc, desensibilizarea la penicilină, sub protecţia de antihistaminice şi corticoizi. Urmărirea şi a altor reacţii adverse ale tratamentului trebuie avută în vedere ; ele depind de antibiotic şi de starea renală a bolnavului, deseori afectată în endocardită.

În afara antibioticoterapiei, tratamentul bolnavilor cu endocardită impune şi alte intervenţii medicamentoase pentru susţinerea cordului, a aparatului renal, pentru combaterea anemiei etc. şi, mai rar, intervenţii chirurgicale, care se adresează unor complicaţii vasculare sau chiar endocardului infectat.

Profilaxie. Pentru endocardite, profilaxia este aceeaşi ca şi pentru septicemii, vizînd în special persoanele cu risc, adică purtătorii de afecţiuni valvulare reumatismale, congenitale, aterosclerotice, cei operaţi pe cord etc.

În unele cazuri, este indicată profilaxia cu antibiotice, aplicată cu prilejul unor tratamente stomatologice sau amigdalectomiei ; ea se face cu penicilină V sau G, asociate eventual cu streptomicină, timp de 3—4 zile, sau cu eritromicină în caz de intoleranţă la penicilină.

În alte intervenţii (pe tub digestiv, pe căi urinare), se poate recurge la administrarea de ampicilină (activă faţă de enterococ) + (sau) gentamicină (activă pe bacili gramnegativi). Cînd intervenţia chirurgicală se face pe cord, asocierea profilactică cuprinde cefalotină + gentamicină.

Bibliografie

(Septicemii şi endocardite)

ANGELESCU M. — Cum tratăm infecţiile bacteriene acute, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BALŞ M. şi colab. — Atitudinea de diagnostic şi terapie în septicemii, *Med. internă (Buc)*, XXI/1969, p. 669—683.

BALŞ M. şi colab. — Septicemii şi endocardite bacteriene actuale. Com. Consf. „Actualităţi în patologia infecţioasă", Iaşi, 1975.

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

GAVRILĂ I., PĂCURARIU C. — Septicemiile, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

PAGE I. MALCOM — The anearobe band wagon, *New-Engl. J. med.*, 240/1974, 338.

PĂUN L. — Terapia intensivă în bolile infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

PREDOVICIU MARIA FELICIA — Studiul puterii antibacteriene a sîngelui în boli infecţioase, Teza de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1971.

VOICULESCU M. şi colab. — Septicemiile cu bacili gramnegativi. Etiopatogenie clinică şi prognosticul actual, *Med. internă (Buc)*, XXV, 1973, 651-666.

WANN L. S. şi colab. — Echocardiography in bact. endocarditis, *New Engl. J. med.*, 295, 1976, 135-140.

Meningite acute

Meningitele acute sînt infecţii cu localizare meningiană, determinate de variaţi agenţi patogeni. Meningitele bacteriene şi micotice au o evoluţie severă, de multe ori letală, dacă nu sînt tratate precoce şi corect. Importanţa acestor infecţii este determinată de gravitatea lor, în special

Scanned with OKEN Scanner

la nou-născuți și la sugari, și de implicațiile epidemiologice ale unor meningite, ceea ce a impus încadrarea lor în lista bolilor transmisibile cu declarare obligatorie și cu internare obligatorie : meningita cerebrospinală epidemică (meningococică), meningita tuberculoasă și leptospirotică și meningitele virale.

Participarea meningelor în infecții poate domina tabloul clinic, ca în cazul *meningitelor*, sau poate însoți alte manifestări dominante ale bolii, ca în cazul *reacțiilor meningiene* (prezente deseori în encefalite, rabie, rickettsioze, leptospiroze etc.). *Meningismul* reprezintă o iritație manifestată prin semne clinice, dar fără modificări de L.C.R. și survine în unele infecții cu hipertermie (pneumonie, gripă etc.).

Microorganismele patogene ajung la meninge de cele mai multe ori pe cale hematogenă, forțînd bariera hematoencefalică (fie bacteriemic, ca unică însămînțare ; fie septicemic, ca una din metastazele unei septicemii); alteori, ajung prin contiguitate, din aproape în aproape, de la focare septice vecine (otite, otomastoidite, sinuzite, abcese vertebrale) sau în urma unor traumatisme craniovertebrale ; rareori, însămînțarea meningelor este iatrogenă, prin introducerea unui germen, odată cu puncțiile rahidiene.

Semnele clinice permit, de cele mai multe ori, suspiciunea unei meningite : febră, cefalee puternică, fotofobie, vărsături, la care se pot adăuga tulburări de senzoriu, de la ușoară stare confuzională pînă la stare comatoasă. Semnele fizice de iritație meningiană au mare valoare diagnostică : redoare de ceafă, semnul Brudzinski (flexia genunchilor la o flectare mai intensă a capului), semnul Kernig (flexia genunchilor la încercarea de a ridica bolnavul în șezut) etc.

La sugar și îndeosebi la nou-născut, diagnosticul clinic de meningită este mult mai dificil, din cauza discreției și incidenței mai mari a semnelor fizice ; atrag atenția : febra, cianoza, agitația psihomotorie, convulsiile, hipertonia musculară și bombarea fontanelei anterioare.

La vîrstnic, debutul poate fi apoplectiform, ca într-un accident vascular cerebral, iar rigiditatea coloanei vertebrale a vîrstei face mai greu de interpretat semnele meningiene.

De aceea pentru confirmarea diagnosticului, în orice situație în care există cea mai mică bănuială de meningită, este obligatoriu să se practice de urgență *puncția rahidiană.* Chiar la persoane cu modificări neurologice mai vechi, care ar putea ridica suspiciunea unui proces înlocuitor de spațiu, situație în care puncția lombară este periculoasă, prin angajarea bulbară pe care o poate produce în caz de hipertensiune intracraniană, puncția trebuie făcută, însă cu prudență : în decubit lateral și cu extragerea numai a cîtorva picături de L.C.R. (un examen al fundului de ochi făcut în prealabil este necesar, staza papilară fiind o contraindicație formală a puncției).

După *aspectul lichidului cefalorahidian,* meningitele se împart în :

— *Meningite cu lichid clar,* deseori denumite impropriu și meningite seroase sau limfocitare benigne (nu sînt limfocitare, deoarece citologia lichidiană, destul de variată, cuprinde alături de limfocite și alte celule mononucleate și chiar polinucleare ; nu este cazul să mai fie denumite „benigne", deoarece contrastul cu cele „maligne"; adică tuberculoase, s-a șters din cauza tratamentului

Scanned with OKEN Scanner

antituberculos ; etiologia acestor meningite este cel mai des virală, tuberculoasă, leptospirotică, uneori micotică, listeriană etc.).

— *Meningite purulente,* cu L.C.R. tulbure („zeamă de varză"), din cauza numărului mare de polinucleare (mii, zeci de mii/mmc) determinate de bacterii.

— *Meningite hemoragice,* cu L.C.R. purulent şi hemoragic, foarte rare, de etiologie cărbunoasă, excepţional listeriană, tuberculoasă etc. (mult mai des aspectul hemoragic al L.C.R. se întîlneşte în hemoragiile meningiene, în care citologia este apropiată de cea sanguină, sau survine în incidente prin puncţionarea unui vas, cînd pe ac se scurge sînge coagulabil, sau cînd aspectul iniţial hemoragic se schimbă prin scurgerea în continuare a L.C.R.).

Există şi situaţii în care aspectul L.C.R. este intermediar faţă de cele trei descrieri (opalescent, xantocromic).

Aspectul L.C.R. este decisiv pentru tratamentul care trebuie administrat de îndată, urmînd ca examenul de laborator să precizeze în continuare etiologia. Indiferent de aspect, se fac însămînţări din L.C.R. la patul bolnavului pe medii corespunzătoare (geloză-sînge, Mueller-Hinton, bulion glucozat, Löwenstein etc.) în prealabil încălzite la 37°, dacă se bănuieşte etiologia meningococică (microorganism sensibil la temperaturi joase). Aspectul purulent impune maximă urgenţă în instituirea antibioticoterapiei ; un L.C.R. clar nu obligă de regulă şi de îndată la tratament, exceptînd foarte rare cazuri de meningite siderante cu puţine celule însă cu cultură pură de germeni în L.C.R. şi meningitele bacteriene în fază foarte precoce, înainte de modificarea purulentă a L.C.R. De cele mai multe ori, lichidul cu aspect clar îndrumă investigaţia către etiologia tuberculoasă (în aşteptarea unor argumente de laborator în acest sens, tratamentul poate întîrzia 12—24 de ore, în funcţie de ziua de boală) sau virală.

Etiologia meningitelor este foarte variată, cuprinzînd multe specii de bacterii, virusuri şi alte microorganisme patogene. Se vor prezenta în continuare cîteva noţiuni de diagnostic şi tratament ale principalelor forme etiologice ale infecţiilor meningiene.

Meningita cerebrospinală epidemică (meningococică)

Reprezintă localizarea meningiană a infecţiei cu *Neisseria meningitidis,* un diplococ gramnegativ cu aspect în boabe de cafea, situat intra- şi extracelular. Formele clinice ale infecţiei meningococice sînt : *meningita, septicemia, sindroamele toxicoseptice maligne* (Waterhouse-Friderichsen), care le pot însoţi, *rinofaringita* şi *infecţiile asimptomatice* (starea de purtător în colectivităţile unde apar meningite este foarte frecventă, apreciindu-se că la un caz de meningită survin o mie de purtători). Boala este de declarare, internare şi tratament obligatorii.

Etiologia meningococică a meningitelor bacteriene acute se situează pe primul loc ca incidenţă (aproape 1/3 pe o statistică din Bucureşti pe 1 000 de cazuri) ; în raport cu vîrsta, ea este întrecută de bacili gramnegativi la nou-născut şi de pneumococ la adult, dominînd la toate celelalte grupe de vîrstă ale copilăriei (la care apar cele mai multe cazuri de meningită).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic. În mică măsură, sînt utile criteriile *epidemiologice* (dat fiind imposibilitatea de a se preciza filiaţia cazurilor, imensa majoritate fiind asimptomatice). Datele *clinice* asigură diagnosticul de sindrom meningian, instalat de obicei brutal. Alături de simptomele şi semnele fizice ale sindromului meningian, cu particularităţile de la nou-născut şi sugar, se adaugă deseori semnătura sugestivă a etiologiei : herpes şi mai ales erupţia peteşială, confluentă uneori, răspîndită neuniform pe trunchi şi membre, care atestă meningococemia însoţitoare. Aceeaşi etiologie este sugerată de evoluţia supraacută cu stare de şoc, expresie a intervenţiei unor mecanisme fiziopatologice combinate : coagulopatie intravasculară diseminată, eliberare de endotoxină, prăbuşire funcţională suprarenaliană (forma fudroaiantă a infecţiei meningococice, cu sau fără însămînţarea meningelor, este numită de obicei sindrom Waterhouse-Friderichsen).

Diagnosticul de laborator confirmă suspiciunea clinică prin evidenţierea meningococului în frotiuri şi culturi din : L.C.R., sînge, elemente eruptive cutanate şi rinofaringe. Foarte rapid, se poate confirma prezenţa meningococului în L.C.R., prin metoda precipitării imunelectroforetice cu un ser antimeningococic corespunzător.

Netratată, evoluţia bolii ca şi a celorlalte meningite purulente este de obicei mortală ; tratată tardiv (întîrzierea se măsoară în ore !) survin des complicaţii cu cloazonări în meninge, blocarea circulaţiei L.C.R., piocefalie apoi hidrocefalie şi sechele mutilante psihice, motorii şi senzoriale. Aceasta obligă la *diagnostic precoce*, la care contribuie în primul rînd medicul de teren, apoi spitalul (spitalele), în care este trimis bolnavul. Este de preferat să se greşească în plus de zeci de ori prin trimiterea la spital cu suspiciune de meningită (mai ales la sugar), infirmată apoi şi prin efectuarea în plus în zeci de cazuri a puncţiei rahidiene, în care L.C.R. este normal. Preţul întîrzierii diagnosticului (deci al tratamentului) reiese clar din comparaţia letalităţii, care înainte de antibiotice (şi ser) era de 80% şi în prezent este de 5—10% (survenite de regulă în formele supraacute).

Tratament. Meningita cu meningococ necesită în primul rînd antibioticoterapie, la care se asociază măsuri pentru susţinerea funcţiilor vitale, combaterea edemului cerebral, şocului etc. Antibioticul folosit trebuie să fie activ faţă de meningococ, să realizeze rapid concentraţii eficiente batericide în L.C.R. şi să fie lipsit de reacţii adverse. S-a renunţat la sulfamidoterapie, care timp de cîteva decenii a constituit o armă deosebit de eficientă într-o boală atît de gravă, deoarece au apărut tulpini rezistente (peste 50% din meningococii din grupa B) şi deşi realizează niveluri înalte în L.C.R., modul de acţiune este bacteriostatic. S-a renunţat şi la cloramfenicol, antibiotic activ şi bine difuzabil în L.C.R., însă şi el bacteriostatic şi producînd mai ales la sugar efecte toxice.

Antibioticul de elecţie este *penicilina G*, bactericid foarte activ pe meningococi, fără prag toxic, deci permiţînd administrarea de doze masive pe cale intravenoasă la început (asocierea cu probenecid permite obţinerea unor niveluri mai mari în sînge), care în meningite difuzează în acest fel satisfăcător în L.C.R. Iniţial, s-a utilizat penicilina în asociere cu sulfamidele, chiar şi cu cloramfenicolul (asociere antagonică după cum avea să se arate mai

Scanned with OKEN Scanner

tîrziu, dat fiind amestecul unui bactericid cu un bateriostatic), apoi s-a trecut la monoterapie cu doze exagerat de mari, care uneori au fost incriminate în determinarea unor efecte toxice cerebrale sau a unor reacţii de tip Herxheimer.

În prezent, dozele şi durata tratamentului sînt echilibrate. Astfel, la adult, se administrează 6 000 000—12 000 000 U.I./zi, începîndu-se cu o doză intravenoasă aplicată mai repede (1 000 000—2 000 000 U.I. în 50 ml soluţie fiziologică perfuzată în timp de 15—20 minute) pentru încărcare, apoi în perfuzie lentă continuă sau la 2—4 ore, alternînd administrarea intravenoasă cu cea intramusculară. După 2—3 zile, dacă evoluţia este favorabilă, dozele se scad la 3 000 000—4 000 000 U.I./zi, la intervale de 4 ore, alternînd calea i.v., i.m. şi chiar orală, durata tratamentului fiind în general de 7—10 zile. De observat că scăderea dozelor în perioada scăderii permeabilităţii hematoencefalice prin normalizarea L.C.R. nu mai permite realizarea unor concentraţii active în lichid, însă dispariţia meningococilor precedă normalizarea lui. La copil, doza de penicilină este de 250 000—500 000 sau chiar 1 000 000 U.I. (excepţional, în forme foarte grave)/kilocorp/zi. Administrarea intrarahidiană nu este necesară în meningita meningococică.

La persoane cu alergie la penicilină, se recurge la cloramfenicol (4 g/zi, la adult ; 100 mg/kilocorp/zi, la copil) sau (şi) la cotrimoxazol (Septrin, Biseptol), mai rar la eritromicină (greu difuzabilă în L.C.R.).

Fiind un bolnav grav, uneori în stare de inconştienţă, măsurile de *terapie intensivă* sînt menite să menţină funcţiile vitale ale organismului : respiraţia, circulaţia, asigurarea unei balanţe hidroelectrolitice, controlul aportului de principii alimentare şi al eliminărilor, evitarea escarelor de decubit şi a altor complicaţii prin „micile îngrijiri“ continue. În cazul formelor supraacute cu stare de şoc, s-au încercat diverse scheme terapeutice bazate pe mecanismele patogene bănuite, fără însă să se obţină rezultate încurajatoare. Se administrează intravenos, în doze mari, corticoizi *(Hidrocortizon hemisuccinat),* nu atît pentru substituirea funcţiei compromise a suprarenalelor hemoragice (fenomen care, de altfel, nu este constant), cît pentru efectul farmacologic antitoxic, antiedematos etc. ; se asigură umplerea patului vascular şi funcţia cordului ; se administrează heparină (5 000 U.I. intravenos, la 4—6 ore la adult ; 100 U.I./kilocorp/zi, la copil), pentru combaterea coagulării diseminate intravasculare.

Pentru combaterea edemului cerebral, confirmat clinic şi prin examenul fundului de ochi, se administrează tratament decompresiv osmotic cu manitol 20% intravenos (1—2 g/kilocorp/zi, glucoză hipertonică 33% intravenos de 2—3 ori pe zi), sau antiedematos cu hormoni corticoizi, de asemenea, intravenos *(Hidrocortizon hemisuccinat)* sau glicerină pe cale orală (100—120 g/zi în mai multe prize), care este greu de tolerat. Tratamentul convulsiilor, frecvent întîlnite la copilul mic, se face cu diazepam intravenos sau cu fenobarbital intramuscular, în doze corespunzătoare.

Tratamentul *simptomatic* vizează cefaleea, care este de regulă intensă (de observat că decomprimarea prin puncţie lombară are efect antalgic deosebit), greţurile şi vărsăturile, febra, starea de agitaţie etc.

Profilaxie. În profilaxia infecţiei meningococice, se face urmărirea

Scanned with OKEN Scanner

contacţilor din colectivitate. În cazuri speciale, se face profilaxie cu antibiotice (sulfamide, penicilină, minociclină), timp de cîteva zile. S-a realizat un vaccin antimeningococic (grup A şi C), cu care s-a obţinut în unele ţări efect protector de peste 80% pe colectivităţi limitate.

Alte meningite bacteriene

Meningita pneumococică. Ca frecvenţă generală, este pe locul doi, după cea meningococică, şi pe primul loc la adult. Are o evoluţie gravă, letalitatea menţinîndu-se mare, chiar după introducerea antibioticelor în tratament (25—50%, după diverse statistici). Aceasta ţine de tendinţa la cloazonări, cu focare supurate închistate, cu abcese cerebrale şi evoluţie mai trenantă, care se întîlneşte mai des la pneumococ.

Pneumococul este un diplococ lanceolat grampozitiv, încapsulat, cu habitat răspîndit, fiind deseori prezent în stare saprofită în nazofaringe. Transformarea virulenţei şi scăderea rezistenţei gazdei survin în condiţii neexplicate încă. De cele mai multe ori, există un focar iniţial rinofaringian, otic, osos, bronhopulmonar etc., mai mult sau mai puţin exprimat clinic, de unde germenii ajung pe cale hematogenă la nivelul meningelor. În cazurile cu meningite supurate recidivante (uneori de zeci de ori), cel mai des de etiologie pneumococică, pătrunderea în meninge se face la nivelul unei soluţii de continuitate (fisură, fractură, fistulă L.C.R.).

Diagnosticul clinic se bănuieşte cînd coexistă focarul septic iniţial, cînd este vorba de un adult şi cînd simptomele şi semnele fizice sînt intense, de regulă cu afectarea sensoriului, semne de encefalită şi cu herpes intens perioronazal. Uneori, se realizează tabloul de septicemie dominat de metastaza meningiană, dar putînd exista şi altele : pulmonare, endocardice, splenomegalie etc. Confirmarea etiologiei se face prin evidenţierea agentului patogen în L.C.R. (frotiu din sediment, culturi pe medii cu sînge, imunelectroforeza faţă de ser antipneumococic), care este de aspect purulent, rareori opalescent (prin prezenţa unei adevărate culturi de pneumococ în L.C.R., cu reacţie celulară siderată). Hemoculturile şi culturile din focarul iniţial pot fi pozitive. În general, antibiograma nu este necesară, pneumococul fiind sensibil constant la penicilină (CMI = 0,02—0,04 U.I./ml) ; în ultimii ani, au apărut însă tulpini rezistente, ceea ce impune şi testarea chimiosensibilităţii.

Tratamentul antibiotic respectă aceleaşi reguli generale ca în orice meningită purulentă. Prima indicaţie, ca şi la meningococ, este *penicilina G*, însă în doze mai mari şi anume : 12 000 000—20 000 000 U.I./zi, la adult, şi 4 000 000—5 000 000 U.I., la copil, şi 2 000 000—3 000 000 U.I. la sugar. De asemenea, de cele mai multe ori, se administrează de cîteva ori penicilină G intrarahidian (10 000—15 000 U.I., la adult ; 3 000—5 000 U.I., la copil ; 1 500 U.I., la sugar), în cazul formelor comatoase şi (sau) cu L.C.R. intens purulent. Unii autori preferă *ampicilina* (la fel de activă faţă de pneumococ), care difuzează mai bine în L.C.R., asociind-o cu cotrimoxazolul (ampicilina se poate introduce şi intrarahidian, 10—30 mg pe injecţie, la adult, şi 3—8 mg la copil). Administrarea antibioticului la nivel lombar nu realizează o difuziune bună în extremitatea encefalică a L.C.R., în schimb administrarea la nivel ventri-

Scanned with OKEN Scanner

cular permite o răspîndire mai bună şi mai uniformă.

La persoane alergice la penicilină, se recurge la *cotrimoxazol* (Septrin, Biseptol), cloramfenicol, macrolide (concentrare mică în L.C.R. !) sau cefalosporine (riscul în 20% din cazuri a unei alergii încrucişate) ; în cazurile de excepţie, în care pneumococul este rezistent la penicilină, se recurge după indicaţia antibiogramei la antibiotice active şi cu concentrare în L.C.R.

În completarea antibioticoterapiei, ca şi în cazul celorlalte meningite purulente, se iau măsuri de asanare a focarului primar (tratament local O.R.L., drenaj etc.). Majoritatea autorilor recomandă *corticoterapia* cu rol antiinflamator pentru evitarea complicaţiilor prin depuneri de fibrină şi cloazonări. Rezultatele nu sînt însă la fel de bune pe statistici diferite.

Dacă apar semne de localizare neurologică, altele decît cele pasagere, iniţiale, cauzate de edem, se suspectează apariţia unui abces cerebral, care trebuie investigat şi rezolvat fără întîrziere într-un serviciu de neurochirurgie.

Meningita cu Haemophilus influenzae. Este pe locul doi sau trei ca frecvenţă la copilul mic (după meningococ şi pneumococ), fiind excepţională la adult. Evoluează sever, cu 30—40% letalitate. Punctul de plecare al infecţiei este, de obicei, otic sau rinofaringian.

H. influenzae este un bacil gramnegativ sensibil la : ampicilină (CMI = 0,2—0,5 mcg/ml), cloramfenicol (1—5 mcg/ml), trimetoprim (0,5 mcg/ml), rifampicină (0,02 mcg/ml) şi mai puţin la aminoglicozide (8—10 mcg/ml, la streptomicină şi kanamicină).

Diagnosticul este bănuit clinic, ori de cîte ori meningita survine la copii de 1—5 ani, şi este confirmat prin puncţia rahidiană cu evidenţierea agentului patogen pe frotiu din sediment, prin culturi sau imunoelectroforetic.

Tratamentul se face cu *ampicilină* în doze de 200 chiar 400 mg/kilocorp/zi, la copil, administrată intravenos în 4—6 prize pe zi, ceea ce asigură în L.C.R. concentraţii de 2,5 mcg/ml, deci de zece ori superioare dozei minime inhibitorii. În unele cazuri, în special la sugari, unii autori recomandă administrarea intrarahidiană de ampicilină sau de streptomicină. Alternativa ampicilinei, la copii alergici, este cloramfenicolul asociat cu cotrimoxazol (Biseptol, Septrin).

Revenirea la normal a modificărilor L.C.R. se face mai lent în meningita cu hemofil. Durata tratamentului antibiotic este în jur de 3 săptămîni. În ultimii ani, s-a semnalat apariţia de tulpini rezistente la ampicilină.

Meningita cu enterobacterii (*E. coli, Klebsiella,* specii de *Salmonella, Serratia, Enterobacter, piocianic, Proteus* etc.). Survine mai ales la nou-născut şi excepţional la orice vîrstă, în condiţii precare de rezistenţă (imunodeprimaţi, boli limfoproliferative, cancere etc.). Mortalitatea este foarte mare (peste 60%) şi se explică prin : a) incapacitatea de apărare prin imaturitate imună la nounăscut şi deprimare imună la alte vîrste ; b) chimiorezistenţa faţă de multe antibiotice şi însuşirile de agresivitate ale acestor agenţi patogeni în condiţiile speciale de teren ; c) toxicitatea şi slaba pătrundere în L.C.R. a unor antibiotice active asupra acestor germeni, exceptînd ampicilina, cotrimoxazolul şi cloramfenicolul.

Tratamentul antibiotic este decis de rezultatul antibiogramei germenului izolat din L.C.R. sau din sînge.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de aceasta, se recurge la dozele maximum tolerate, pe cît se poate administrate *intravenos* şi intrarahidian (în cîteva injecţii la 1—2 zile interval) din următoarele antibiotice :

— Ampicilină + kanamicină (sau gentamicină) parenteral (intravenos şi intramuscular) şi gentamicină intrarahidian (1—2 mg, la copil ; 3—5 mg, la adult). Ampicilina sau aminoglicozidul se pot înlocui cu cotrimoxazol (Septrin, Biseptol) ori acesta din urmă se asociază cu precedentele. Eventual, se poate recurge şi la cloramfenicol, în cazul meningitelor cu colibacil, klebsiele, salmonele, proteus etc.

— Cerbenicilină + gentamicină (sau alt aminozaharid), parenteral sau intrarahidian sau colistină sau polimixină parenteral şi intrarahidian, în cazul meningitelor cu piocianic sau proteus indolpozitiv.

Dozele sînt arătate la capitolul respectiv, privind generalităţi despre antibiotice şi chimioterapice.

Meningita stafilococică. Poate surveni la orice vîrstă, este rară şi are evoluţie foarte severă.

Diagnosticul clinic este sugerat de existenţa focarului iniţial (furuncul, stafilococie a feţei etc.) şi de tabloul clinic general, care este de fapt al unei septicemii stafilococice cu localizare meningiană. Izolarea germenului din L.C.R., sînge şi alte focare este obligatorie pentru tratament, deoarece antibiograma indică alegerea antibioticelor active.

Tratamentul, ca şi în cazul septicemiei stafilococice, se face cu betalactamine rezistente la penicilinază, cu macrolide sau cu antistafilococicele de excepţie, ca gentamicina sau cotrimoxazolul. Se fac de obicei asocieri de antibiotice, sinergice, care să aibă o bună difuziune în L.C.R., sau dacă nu au, este necesară şi administrarea locală intrarahidiană.

Meningita cu etiologie polibacteriană. Survine de obicei după otite, otomastoidite supurate şi după traumatisme. Sînt mai frecvente la copil, la care H. influenzae, meningococul, pneumococul, streptococul şi stafilococul sînt mai frecvent asociaţi în număr de 2—3 sau chiar mai multe specii bacteriene. *Tratamentul* antibiotic vizează asocierea precizată sau, în lipsa unui diagnostic bacteriologic, caută să acopere cît mai mulţi germeni.

Alte meningite bacteriene. Sînt tratate conform chimiosensibilităţii cunoscute sau precizate prin antibiogramă a germenului cauzal : streptococul beta-hemolitic din grupul A cu penicilină G ; streptococul fecal (enterococul) cu asocierea penicilină G + un aminoglicozid ; listeria cu ampicilină ; bacteridia carbonoasă cu penicilină G etc.

Meningita purulentă cu germeni necunoscuţi reprezintă încă o proporţie destul de mare (pînă la 1/3) din totalitatea meningitelor bacteriene. De altfel, clinicianul se află deseori în situaţia de a nu cunoaşte precis etiologia, cel puţin pentru primele zile de tratament, adică atunci cînd este hotărîtoare intervenţia terapeutică. Alegerea antibioticului sau a asocierii de antibiotice se face în funcţie de vîrstă, adică de frecvenţa etiologiei la vîrsta respectivă.

Pentru *adult* sau *copil,* cele mai multe şanse statistice sînt ca meningita să fie determinată de pneumococ sau de meningococ. Tratamentul antibiotic se face, ca şi în cazul meningitei pneumococice, cu penicilina G.

Unii autori recomandă pentru formele grave comatoase asocierea penicilină G + cotrimoxazol (Septrin,

Scanned with OKEN Scanner

Biseptol), introdus pe sondă gastrică, eventual şi gentamicină intrarahidian. Tratamentul se modifică, în funcţie de rezultatul examenelor bacteriologice sau, în lipsa acestora, şi în cazul evoluţiei nefavorabile, care ar sugera o altă etiologie, se recomandă asocierea ampicilină + gentamicină + cotrimoxazol şi introducerea intrarahidiană de ampicilină sau gentamicină.

Pentru *sugar* şi *copilul mic*, sub vîrsta de 5 ani, etiologia în mare majoritate fiind acoperită de meningococ, hemofili şi pneumococ, tratamentul de elecţie este ampicilină în doze mari, eventual asociată cu gentamicină şi (sau) cotrimoxazol ; se recurge şi la introducerea intrarahidiană de ampicilină sau gentamicină, în funcţie de aspectul L.C.R. şi de starea generală a bolnavului.

Pentru *nou-născut*, alături de etiologia meningitelor de la copil, trebuie luate în considerare şi enterobacteriile, astfel că este necesară recurgerea la asocierea de antibiotice cu spectru mai larg, care să vizeze şi aceşti bacili gramnegativi. Dozele sînt masive, se utilizează de regulă calea intravenoasă, introducerea intrarahidiană fiind obligatorie. Se administrează asocierea ampicilină + cotrimoxazol + gentamicină, şi în plus introducerea intrarahidiană de gentamicină.

Meningita tuberculoasă (deseori *meningoencefalită).* Reprezintă localizarea meningiană a infecţiei tuberculoase, deseori asociată cu o diseminare hematogenă (granulie). Boala, care era 100% mortală înainte de antibioticoterapie, a devenit în prezent de regulă curabilă, cu condiţia unui tratament aplicat la timp (urgenţa în cazul acesta nu se mai măsoară în ore, ci în zile ; depăşirea a 2—3 săptămîni scade apreciabil orice şansă de vindecare) şi corect (prelungit şi asociat, conform schemelor în vigoare indicate de M. S.).

Diagnosticul clinic se sprijină pe unele elemente de anamneză (debut ceva mai lent, antecedente tuberculoase personale sau la contacţii apropiaţi) şi pe unele semne particulare, alături de cele comune meningitelor cu lichid clar : redoare marcată de ceafă, tulburări encefalitice, sfincteriene (pareză vezicală) şi paralizii de nerv oculomotor comun (strabism, diplopie), care însă apar destul de tardiv.

Diagnosticul paraclinic este de mare utilitate, putînd fi hotărîtor : examenul radiologic decelează diseminarea şi (sau) modificările secheiare ori activate ale complexului primar ; iar examenul oftalmoscopic poate decela uneori tuberculii coroidieni.

Puncţia lombară arată un L.C.R. clar, uşor hipertensiv, cu albuminorahie mult crescută (reacţia Pandy intens pozitivă, dozarea proteinelor arată o creştere de peste 100 mg%), pleiocitoză moderată (cîteva sute de celule/mmc), cu predominanţa limfocitelor adulte (80—90%), alături de o mică proporţie de polinucleare (10—20%), iar dozările chimice arată scăderea glicorahiei (sub 50 mg%, care este valoarea normală) şi a clororurorahiei (sub 700 mg%, care este valoarea normală). Evidenţierea bacilului Koch se poate face prin baciloscopia sedimentului centrifugat, a vălului (care apare din cauza proteinorahiei crescute) ori prin flotaţie şi, cu mai multe şanse, prin însămînţarea L.C.R. pe mai multe medii Löwenstein, de preferat din 2—3 puncţii efectuate înainte de tra-

Scanned with OKEN Scanner

tament (metoda cere însă timp pînă la pozitivare : 4—6 săptămîni). Intradermoreacţia la tuberculină este deseori hiperergică ; dintre alte examene curente de laborator este de observat faptul că VSH nu este crescută, cum este de obicei în tuberculoza evolutivă cu altă localizare.

Diagnosticul pozitiv de meningită tuberculoasă într-o meningită cu lichid clar nu este uşor ; elementele sugestive de anamneză sau chimice pot lipsi, iar cele decisive de laborator dau rezultate tardive ; examenul citologic şi chimic al L.C.R., alături de cele paraclinice, judecate în contextul clinic aduc argumentele decisive (în aşteptarea rezultatului culturilor). Între greşeala de a nu se trata o meningită tuberculoasă, deci a o condamna la evoluţie infaustă (chiar dacă se începe tratamentul, însă prea tîrziu) şi greşeala de a institui pripit un tratament costisitor, prelungit, şi nu lipsit de reacţii adverse la o meningită cu lichid clar de etiologie virală, care se vindecă de regulă spontan, este greu de a accepta orice alternativă a greşelii. Cel mai important lucru pentru a nu greşi este de a efectua mai multe puncţii rahidiene şi de a face mai multe însămînţări pe mai multe medii din fiecare lichid puncţionat, înainte de a începe tratamentul şi de a reevalua periodic diagnosticul în complexul clinic, paraclinic şi de laborator, în aşteptarea rezultatelor culturilor.

Tratamentul antibacterian se face (conform ordinului M.S. nr. 31/1977) respectînd schema sau individualizat în situaţii speciale. Se începe cu triplă asociere zilnică de *rifampicină* (600 mg/zi la adult ; 10 mg/kilocorp/zi, la copil) + *izoniazidă* (500 mg/zi, la adult ; 10 mg/kilocorp/zi, la copil) + *etambutol* (15 mg/kilocorp/zi). După 1—3 luni, se trece la tratamentul întrerupt bisăptămînal, strict supravegheat, care asociază izoniazida cu streptomicina (sau etambutol), timp de 9 luni. La copil, doza de atac recomandată utilizează două substanţe (izoniazidă + rifampicină) pentru trei luni ; se continuă în aceeaşi asociere în mod intermitent alte trei luni, apoi numai izoniazidă încă şase luni (pentru detalii a se consulta manualele de ftiziologie).

Corticoterapia este recomandată în tratamentul meningitei, în special asociate cu granulie ; ea se instituie de obicei după cîteva zile — o săptămînă de antibioticoterapie, care şi-a făcut într-un fel proba eficacităţii, durează 3—6 săptămîni şi se face în doze medii (0,5—0,7 mg/kilocorp), care se scad lent şi treptat. Asocierea de vitamină B_6 la tratamentul cu izoniazidă previne apariţia polinevritei medicamentoase toxice.

Diagnosticul şi instituirea tratamentului în meningita tuberculoasă impun şi măsuri în focar (controlul contacţilor, eventual chimioprofilaxie cu izoniazidă etc.). Meningita tuberculoasă face parte din bolile de declarare, izolare şi tratament obligatorii. Bolnavii sînt luaţi în evidenţă de reţeaua de specialitate, pentru asigurarea tratamentului în continuare.

Profilaxia se suprapune cu cea care se face în infecţia tuberculoasă.

Meningita leptospirotică. Este o formă clinică a leptospirozei, al cărei tratament va fi prezentat într-un alt capitol. Forma meningitică evoluează cu L.C.R. clar şi cu sindrom meningian moderat, ca în celelalte meningite cu lichid clar, netuberculoase.

Diagnosticul epidemiologic şi clinic al leptospirozei, ca şi cel de laborator va fi prezentat mai departe.

Scanned with OKEN Scanner

L.C.R. prezintă o citologie oarecum caracteristică : asocierea unor mononucleare polimorfe care predomină (70—80%) cu polinucleare neutrofile (20—30%) ; este similar citologiei din meningita tuberculoasă, în care însă mononuclearele sînt în totalitate limfocite adulte.

Tratamentul antibiotic se face cu *ampicilină* în doze uzuale ; spre deosebire de penicilina G care este tot atît de activă faţă de leptospire, ampicilina prezintă avantajul unei difuziuni superioare în L.C.R.

În afară de meningitele determinate de leptospire şi de bacilul Koch, există şi alte meningite bacteriene cu lichid clar, care sînt foarte rare şi însoţesc de obicei infecţiile sistemului nervos central : meningita bruceloasă, meningita prin alte spirochete (trepomena, borelia) etc.

Meningite fungice şi cu protozoare

Meningitele cauzate de *fungi (Cryptococus neoformans, Candida albicans* etc.) evoluează de regulă cu L.C.R. clar sau uşor opalescent. Severitatea lor impune tratament cu *fungistatice,* administrate intravenos şi intrarahidian, timp prelungit, cu o toleranţă precară (amfotericina B, clotrimazol, miconazol etc.).

Determinările meningiene cauzate de *protozoare (Plasmodium, Toxoplasma gondii,* unele amibe patogene) sînt complicaţii sau mai rar meningite de sine stătătoare, evoluînd cu lichid clar (rareori opalescent) şi necesitînd chimioterapice speciale.

Meningite virale

Meningitele cu lichid clar sînt determinate în cea mai mare parte de virusuri şi rareori de chlamidii. Incidenţa etiologică a meningitelor virale diferă în funcţie de sezon şi de regiune. Ele apar ca forme clinice ale infecţiei virale respective sau ca reacţii meningiene însoţitoare ale unor meningoencefalite.

În ordinea frecvenţei, *virusurile* implicate sînt : virusul urlian şi alte mixovirusuri, enterovirusurile (poliovirusuri, Coxsackie şi ECHO), virusul choriomeningitei limfocitare (Armstrong), unele adenovirusuri, herpesvirusuri, arbovirusurile, virusul rabic etc.

Diagnosticul meningitelor virale se face uneori pe date epidemiologice (ca în enteroviroze, oreion, adenoviroze, rabie, coriomeningită etc.). Datele clinice arată o boală febrilă cu sindrom meningian moderat sau chiar discret exprimat şi cu unele particularităţi, care pot sugera etiologia (meningita cu exantem produsă de unele tipuri de virusuri ECHO, participare adenofaringoconjunctivală posibilă în adenoviroze, sindrom mialgic în viroze Coxsackie etc.). Datele de laborator confirmă, pe de o parte, prin puncţia rahidiană, meningita cu lichid clar (cu albuminorahie moderată şi citologie cu mononucleare polimorfe, fără scăderea clorurilor şi a glucozei) şi, pe de altă parte, etiologia virală prin investigaţii virusologice (mai rar, izolarea virusului din L.C.R., sînge, materii fecale, spălătura nazofaringiană ; mai des, teste imunobiologice specifice cercetate în dinamică : RFC, reacţii de neutralizare, imunofluorescenţă, HAI etc.).

Pentru *tratament,* precizarea etiologică a meningitei nu are nici o însemnătate. El este acelaşi pentru toate formele etiologice şi vizează : combaterea inflamaţiei meningiene (corticoterapie sau fenilbutazonă) şi a simptomelor (febră, cefalee). Cu

Scanned with OKEN Scanner

excepţia rabiei, care este o encefalită cu reacţie meningiană şi a unor rare cazuri de meningite virale cu intensă participare encefalitică, evoluţia este benignă şi vindecarea se face în general fără sechele, exceptînd unele tulburări circulatorii ale L.C.R., cu cefalee persistentă şi modificări de EEG (aşa cum au arătat M. Voiculescu şi colab.).

Profilaxia meningitelor virale se face prin măsurile de combatere şi imunizare specifice fiecărui grup etiologic.

Bibliografie

ANGELESCU M. — Cum tratăm infecţiile bacteriene acute, Edit. medicală, Bucureşti, 1969.

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

ARMENGAUD M. şi colab. — Des concentrations des antibiotiques dans le L.C.R. au cours de traitement des méningites aigües, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1979, 1 319.

BALŞ M. şi colab. — Tratamentul cu antibiotice al meningitelor acute bacteriene, Consf. „Actualităţi în patologia infecţioasă", Iaşi, octombrie 1975.

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases : Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, New York — Edinburg — Londra, 1969.

DENMARK TH. C., KNIGHT E. L. — Cardiovascular and Coagulation Complications of Group of Meningococ Disease, *Arch. intern. Med.*, 1977, *127*, 238.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

FELDMAN W. — Relation of Concentrations of Bacteria and Bacterial Antigen in c.s.f. to Prognosis in Patients with Bacterial Meningitis, *New Engl. J. Med.*, 1977, *296*, 433.

HIEBER J. PA., BELSON J. D. — A Pharmacologic Evaluation of Penicillin in Children with Purulent Meningitis, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 410.

JENSEN L. — *Arch. intern. Med.*, 1968, *122*, 322.

KALBERMATTEN J. P., PIOLINO M. — Considérations sur la meningite purulente de l'adulte, *Schweiz. med. Wschr*, 1969, *99*, 101.

MÄKELÄ P. HELENA şi colab. — Effect of Group a Meningogoccal Vaccine in Army Units in Finland, *Lancet, II*, 7941, 883.

PĂUN L. — Terapia intensivă în bolile infecţioase, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

ROSDAHL N., JENSEN K. — Corticosteroid Treatment of Pneumococcal Meningitis, *Nord. Med.*, 1968, 79, 146.

TAINDEL, CL. — Cercetări privind diagnosticul, terapia şi evoluţia meningitelor purulente ale copilului, Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1969.

TAINDEL CL., PREDESCU I. — Infecţii acute ale sistemului nervos central, Edit. medicală, Bucureşti, 1975.

VOICULESCU M., BOCĂRNEA C. — Corticoterapia în meningitele purulente. *Viaţa med.*, 1958, *4*, 307.

VOICULESCU M. şi colab. — Sechele neuropsihice după meningite seroase acute, studiu clinic şi electroencefalografic, *Viaţa med.*, 1970, *5*, 201.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Encefalite acute

Infecţiile sistemului nervos central recunosc o etiologie foarte variată : virusuri, chlamidii, rickettsii, bacterii, fungi, protozoare. Ele sînt de cele mai multe ori difuze, uneori cu participare meningiană (meningoencefalite), cu afectarea predominantă a substanţei cenuşii (polioencefalite), a celei albe (leucoencefalite), ori a ambelor (panencefalite) şi cu localizări diferite pe întinderea sistemului nervos central şi periferic (encefalite, encefalomielite sau nevraxite, encefalomieloradiculonevrite). Rareori, apar şi infecţii localizate cu evoluţie supurată (abcese bacteriene sau mi-

Scanned with OKEN Scanner

cotice, tromboflebite cerebrale septice). Modalităţile patogenice de implicare a ţesutului nervos în procesul infecţios sînt şi ele variate : diseminare hematogenă (viremie, bacteriemie), diseminare prin contiguitate de la focare supurate de vecinătate (otomastoidite cu meningite, traumatisme craniocerebrale) ; tulburări toxice, vasculare, imunalergice, degenerative etc.

Importanţa encefalitelor este determinată de gravitatea lor (letalitate medie de 30%) şi de sechelele neuropsihice pe care le produc, cu atît mai grave cu cît incidenţa maximă survine la copilul mic.

Diagnosticul etiologic este necesar pentru instituirea tratamentului, care în unele situaţii este salvator (tuberculoză, alte encefalite bacteriene, rickettsioze, malarie). În encefalitele virale, deşi încă nu dispunem de chimioterapice antivirale eficiente, tratamentul patogenic de susţinere şi simptomatic poate contribui în bună măsură la menţinerea vieţii şi favorizarea recuperării.

Tabloul clinic, instalat de cele mai multe ori acut, cuprinde febră, cefalee, tulburări de senzoriu (stare confuzională, delir, agitaţie, prostraţie, comă), convulsii, diverse paralizii etc. ; sindromul meningian poate fi prezent în cadrul unei reacţii meningiene.

Etiologia *bacteriană* trebuie să fie luată în considerare în contextul clinic, encefalita din : tusea convulsivă, febră tifoidă, scarlatină, pneumonie, leptospiroză, febră recurentă, tuberculoză etc. Examenul clinic, paraclinic şi de laborator precizează diagnosticul şi impune de urgenţă tratamentul etiologic cu antibiotice.

Abcesul cerebral se suspectează pe baza semnelor neurologice de localizare, care însoţesc o stare septică şi se confirmă prin investigaţii paraclinice de specialitate. Intervenţia chirurgicală este asociată cu antibioticoterapie în doze mari, ca în meningitele bacteriene, în funcţie de agentul patogen suspectat (apoi izolat intraoperator). Alături de piogenii aerobi, în etiologia supuraţiilor cerebrale sînt întîlniţi tot mai frecvent anaerobii din genul *Bacteroides.* Din această cauză, la asocierea oxacilină + gentamicină, eventual şi cotrimoxazol, este indicat să se adauge şi metronidazol, 2 g/zi, la adult.

Manifestările encefalitice din cadrul *rickettsiozelor* sînt în general uşor de recunoscut în febrele exantematice, mai greu în febra Q, în care de altfel survin foarte rar. Se aplică tratamentul corespunzător (vezi cap. „Rickettsioze").

Coma malarică, expresie a tulburărilor encefalice care survin în malaria cu *Plasmodium falciparum,* impune un diagnostic rapid cu instituirea tratamentului corespunzător.

Encefalite virale. Acestea alcătuiesc majoritatea infecţiilor difuze ale sistemului nervos central. Sînt implicate numeroase *virusuri,* printre care : arbovirusurile, enterovirusurile, mixovirusurile (urlian, gripal, rujeolic), herpesvirusurile, virusul rabic, virusul Armstrong etc.

Alături de encefalitele virale infecţioase şi avînd o simptomatologie clinică similară sînt *encefalitele postinfecţioase* (care survin după rujeolă, rubeolă, varicelă) sau postvaccinale ; ele au însă o patogenie imunalergică.

Pentru fiecare etiologie virală, pot exista unele indicaţii epidemiologice şi clinice mai mult sau mai puţin sugestive, însă *diagnosticul* se precizează de obicei pe baza investigaţiilor de laborator : izolarea virusului din : L.C.R., urină, fecale, spălătură faringiană ; teste imunobiologice care

Scanned with OKEN Scanner

urmăresc apariţia şi dinamica titrului anticorpilor în sînge sau în L.C.R. ; vizualizarea virusului prin imunfluorescenţă pe material bioptic cerebral ; examenul histologic optic şi electronooptic al biopsiei etc.

Tratamentul encefalitelor se face în spital în unităţi de terapie intensivă (vezi tratamentul comelor la partea generală). Supravegherea clinică şi biochimică, asigurarea unei igiene corporale riguroase, controlul aportului alimentar şi hidromineral şi al eliminărilor, intervenţiile de urgenţă pentru susţinerea (asistarea) respiraţiei, circulaţiei, cordului şi funcţiei renale etc. sînt tot atîtea măsuri de menţinere în viaţă a unui bolnav grav (deseori comatos), în care vindecarea procesului infecţios viral de la nivelul sistemului nervos central survine în cele mai multe cazuri (60—70%).

Chimioterapia antivirală s-a încercat cu unele rezultate ; recent, rezultatele par încurajatoare.

În infecţii cu virusuri ADN (encefalita herpetică, varicelozosteriană, poate şi în leucoencefalopatia progresivă multifocală în care este implicat un virus din grupul Papova) ar fi indicate : idoxuridina, citarabina şi vidarabina (în encefalita herpetică s-ar fi obţinut recent scăderea mortalităţii de la 70% la 20% cu vidarabină). În infecţii cu virusuri ARN s-au încercat amantadina şi izoprinozina (în encefalita gripală şi încercări în panencefalita subacută sclerozantă, în etiologia căreia este implicat virusul rujeolos). Încercările terapeutice din unele encefalite cu substanţe inductoare de interferon sînt încă în curs (polimeri ai acidului poliriboinozinic : Poli I şi ai acidului poliribocitidilic : Poli C).

Imunoterapia cu imunoglobuline specifice nu a dat rezultate în cazurile de encefalită în care a fost încercată.

Medicaţia antiedematoasă este indicată pentru combaterea edemului cerebral, care deseori ameninţă viaţa în cursul encefalitelor. Se utilizează manitol în doze de 1—1,5 g/kilocorp/zi, în administrare intravenoasă în perfuzie, cu un efect de 5—8 ore. Glucoza hipertonică 33—40% administrată de 3—4 ori pe zi în perfuzii intravenoase relativ rapide are acţiune antiedematoasă de scurtă durată şi necesită o funcţie renală bună. Sulfatul de magneziu 25% 10—20 ml intravenos are efecte mai rapide şi mai nete decît glucoza, însă de durată şi mai scurtă (1—2 ore). Glicerina administrată oral sau pe sondă gastrică în doză de 0,5—2 g/kilocorp/zi are acţiune de 5—6 ore, însă este greu tolerată. Alături de antiedematoasele prezentate, se utilizează şi diuretice de tipul furosemidului.

Medicaţia antiinflamatorie, bine justificată patogenic, este de obicei folosită în encefalite. Corticoterapia (în special dexametazona) are pe lîngă efectul antiinflamator şi efecte bune antiedematoase şi, după unii autori, reprezintă o medicaţie valoroasă, care ar fi ameliorat proporţia de supravieţuiri. Alţi autori rezervă hormonii corticoizi numai encefalitelor postinfecţioase, cu patogenie imunalergică, considerîndu-i formal contraindicaţi la începutul unor neuroinfecţii virale, pe care le pot generaliza. Fenilbutazona este o alternativă fără pericolul efectului proinfecţios, cu bună acţiune antiinflamatorie.

Combaterea convulsiilor şi a agitaţiei psihomotorii se face cu clorpromazină, fenobarbital, diazepam etc.

Se obişnuieşte să se administreze vitamine cu acţiune trofică asupra

Scanned with OKEN Scanner

celulei nervoase (vitamina B_1, B_6, B_{12}) şi cu acţiune asupra permeabilităţii capilare (vitamina C, rutozid sau amestecul acestora : *Tarosin).*

Formele paralitice presupun măsuri terapeutice în perioada de instalare, de retrocedare şi de recuperare, care vor fi prezentate la tratamentul poliomielitei.

Profilaxia encefalitelor virale este diferenţiată după etiologie ; în arboviroze se urmăreşte combaterea vectorilor şi protecţia celor expuşi prin măsuri generale sau prin vaccinuri formolate obţinute pentru unele specii virale. În poliomielită, rabie etc. profilaxia se va prezenta la capitolele respective.

Bibliografie

ANGELESCU M., BOCÂRNEA C. — Tratamentul encefalitelor virotice, *Viaţa med.*, 1960, *2*, 181.

ANGELESCU M., BOCÂRNEA C., VALERIU ANCA — Infecţii cu arbovirusuri, *Viaţa med.*, 1960, *5*, 413.

CIUGARIN-BRĂILOIU M. — Infecţii cronice şi latente ale sistemului nervos, *Viaţa med.*, XX, 1973, 819.

DRĂGĂNESCU N. — Studiul unor encefalite virale actuale în R.S.R., Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1967.

DRĂGĂNESCU N., CAJAL N. — Encefalite şi encefalopatii virale cu evoluţie lentă, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1974.

LONGSON M., BAILEY A. — Early dg. and treatment of virus infections of the central nervous system, *Practit., 221*, 1978, 47.

SCHOOLMAN A. şi colab. — *Archiv. intern Med., 118*, 1966, 150.

TAINDEL C., PREDESCU I. — Infecţii acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Angine, sinuzite, otite, laringite acute

Angine. Sînt infecţii ale ţesutului limfoid din istmul faringian, îndeosebi ale amigdalelor palatine (amigdalită, tonsilită), determinate de diverşi agenţi patogeni şi manifestate clinic prin modificări inflamatorii ale fundului de gît, dureri la deglutiţie şi deseori febră.

Anginele prezintă o însemnătate deosebită din următoarele cauze :

— frecvenţa mare a bolii determină multe zile de incapacitate temporară de muncă ;

— etiologia care predomină este reprezentată de streptococul β-hemolitic (60—80%), care în cazurile netratate poate declanşa sindroame poststreptococice, uneori mutilante prin sechelele endocardice reumatismale (vechiul adagiu „faringele este marele bulevard al infecţiei reumatismale“ este mereu actual !) ;

— anginele secundare sînt revelatoare ale unor boli infecţioase (scarlatină, difterie, mononucleoză infecţioasă) sau ale unor boli grave de sînge (agranulocitoză, leucoză acută) ;

— după angine netratate, pot să apară complicaţii septice de vecinătate (sinuzite, stomatite, otite), regionale (adenoflegmoane laterocervicale) sau generale (mult mai rare) ;

— majoritatea anginelor sînt contagioase, atît cele streptococice şi difterice, cît şi multe din cele virale.

Aspectul clinic al fundului de gît este hotărîtor în formarea unei suspiciuni etiologice şi în conduita terapeutică ;

— *Anginele roşii.* Intensitatea congestiei, a durerii locale şi, deseori, a simptomelor generale sugerează etiologia streptococică ; intensitatea re-

Scanned with OKEN Scanner

dusă, asociată cu semne catarale ale căilor aeriene superioare sugerează etiologia virală.

— *Anginele albe.* Aspectul de anginā eritematopultacee, cu depozite criptice insulare sau confluente, uşor detaşabile, pe fond intens congestiv, este caracteristic pentru angina streptococică. Aspectul pseudomembranos, cu depozite aderente, care sîngerează la detaşare şi care au tendinţă extensivă, este revelator pentru difterie. Aspectul *albicios punctat,* extins şi pe mucoasa bucală, este caracteristic pentru angina şi stomatita micotică cu *Candida albicans.* Depozitele albe opaline pot acoperi plăcile mucoase din sifilisul secundar etc.

— *Anginele veziculoase* au o etiologie virală. Astfel este herpangina, cauzată de virusuri Coxsackie din grupul A, ca şi angina herpetică, în care veziculele se pot exulcera şi se pot acoperi cu depozite albicioase.

— *Anginele ulceroase.* Angina Duguet, patognomonică pentru febra tifoidă, apare foarte rar, sub forma unei exulceraţii rotunde, nedureroasă, situată pe pilierii anteriori.

— *Anginele ulceronecrotice,* cu stare generală gravă, cu hipersalivaţie, fetiditate şi mari adenopatii satelite, care astăzi apar mult mai rar, erau determinate de streptococi, adesea în asociere cu anaerobi, sau de bacili difterici. Aceste angine pot surveni şi în bolile de sînge. Localizarea unilaterală a unei angine ulceronecrotice sau ulceromembranoase, angina Plaut-Vincent, este determinată de asocierea fusospirilară. Evoluţia subacută sau cronică a unor angine ulceronecrotice unilaterale ridică suspiciune de tuberculoză sau de neoplasm.

Examenul clinic general, care completează pe cel local, poate surprinde semne de mare importanţă pentru diagnostic : erupţie, splenо- şi adenomegalii, stare toxică etc.

Diagnosticul clinic de anginā (primară sau secundară) trebuie completat cu investigaţii de laborator. Hemoleucograma arată modificări caracteristice în mononucleoza infecţioasă, în agranulocitoză şi în leucoză. În angina streptococică, de cele mai multe ori există leucocitoză cu polinucleoză, cu menţinerea şi chiar creşterea uşoară a eozinofilelor. În anginele virale, se constată leucopenie cu limfomonocitoză. Examenul de urină poate descoperi atingeri renale precoce, intrainfecţioase în anginele streptococice. Examenul de specialitate (O.R.L.) este necesar mai ales la copil. Diagnosticul bacteriologic se face prin cercetarea exsudatului (recoltarea cu tampon steril sau cu ansa de platină, după cum este cazul) pe frotiuri şi culturi efectuate pe geloză-sînge în plăci Petri sau (şi) pe alte medii, cînd se bănuieşte difteria, o micoză etc. Frotiul este util în suspiciunea de difterie şi obligatoriu în angina fusospirilară (în care culturile nu ajută, deoarece pe medii uzuale nu se dezvoltă nici fuziformii, care sînt anaerobi, şi nici spirilii). Însămînţarea exsudatului faringian pe suprafaţa mediului cu geloză-sînge trebuie făcută cu dispersie, pentru a obţine colonii izolate, ceea ce permite aprecierea caracterului hemolitic al streptococilor. Este comod de practicat testul cu bacitracină, prin aplicarea pe mediu a unui microcomprimat cu bacitracină, care permite recunoaşterea streptococilor β-hemolitici din grupul A, întotdeauna sensibili la acest antibiotic.

Examenele virusologice şi serologice completează, în unele situaţii, efortul de a preciza etiologia.

Diagnosticul de laborator este cu atît mai util cu cît aspectul clinic în

Scanned with OKEN Scanner

unele cazuri poate fi atipic (de ex., angina roşie de etiologie difterică).

Tratamentul anginelor se face prin măsuri locale : gargară cu ceai de muşeţel (este contraindicată gargara cu apă oxigenată sau cu permanganat de potasiu, care pot irita o mucoasă deja inflamată), cu rol mai mult de îndepărtare mecanică a depozitelor pultacee de pe amigdale. În cazul depozitelor intense, confluente, aderente, sînt indicate spălături cu soluţie fiziologică sub presiune, din irigator. Sînt utile dezinfectantele locale cu acţiune antibacteriană *(Faringosept)*. În angina flegmonoasă, care se recunoaşte prin trismus şi bombarea unilaterală, se practică puncţia evacuatoare şi (sau) incizia, cu drenajul colecţiei purulente.

În anginele (stomatitele) micotice tratamentul local se face cu alcalinizarea mucoasei prin repetate clătiri cu ceai de muşeţel bicarbonatat (o linguriţă la un pahar) şi prin repetate atingeri cu glicerină boraxată, în care este introdusă nistatină *(Stamicin)* pulvis (2 comprimate, deci 1 000 000 U.I. la 50 g glicerină) ; se pot recomanda comprimate de nistatină *(Stamicin)* pisate sau de sfărîmat şi de supt, însă au gust neplăcut.

În tratamentul general al anginelor, se cuprind : dieta hidro-zaharat-lactată şi cu alimente înmuiate (din cauza deglutiţiei dureroase), medicaţia antitermică şi antalgică.

Tratamentul antibiotic se face în funcţie de etiologia presupusă sau confirmată. Lăsînd deoparte etiologiile bacteriene rare, care impun un tratament antibacterian special (bacilul difteric, bacilul cărbunos, stafilococ rezistent la penicilină, listeria, klebsiele, enterobacteriacee, bacil Koch etc.) şi anginele virale, care nu necesită un astfel de tratament, restul anginelor bacteriene, de altfel cele mai frecvente, fiind cauzate de streptococi β-hemolitici din grupul A, necesită tratament cu *penicilina G*, la care sînt sensibili şi pneumococii şi fuzospirilii. Ca în orice infecţie streptococică, cele două reguli de bază ale tratamentului sînt :

a) penicilină G ca indicaţie obligatorie, cu excepţia persoanelor alergice, la care se recurge la eritromicină, dat fiind înalta ei activitate (CMI = 0,01—0,02 U.I./ml !);

b) prelungirea tratamentului la 10 zile, pentru a se asigura sterilizarea criptelor amigdaliene şi a se preveni complicaţiile poststreptococice. Aceasta se realizează prin administrarea de penicilină G parenteral, în doze mici sau medii, după forma clinică, cîteva zile, urmate de penicilina V alte cîteva zile, la sfîrşit, adică în a 6-a zi, administrîndu-se benzatinpenicilină *(Moldamin)*, care asigură niveluri eficiente de antibiotic pentru încă o săptămînă.

Dozele de penicilină G sînt de 1 600 000 U.I. cel mult 2 400 000 U.I./zi, în primele 2—3 zile, repartizate în 4 prize, apoi penicilina V, în doze similare luate pe stomacul gol (2—3 ore după masă sau 1/2—1 oră înainte de masa următoare). Benzatinpenicilina *(Moldamin)*, 1 200 000 U.I., se administrează la sfîrşitul tratamentului, profund intramuscular. La copil, dozele de penicilina G şi V sînt corespunzătoare vîrstei şi greutăţii corporale, iar benzatinpenicilina se administrează în doză de 600 000 U.I. la copii peste 5 ani (în general, este contraindicată sub 3 ani, la care se va prelungi tratamentul cu peniciline acute). Pentru a se evita injecţiile cu penicilina G, care sînt dureroase, în special la copii, se poate recurge numai la administrarea orală, la început în doze mai mari decît

Scanned with OKEN Scanner

echivalentul de penicilină G. Diferitele alte scheme de penicilinoterapie, care utilizează numai preparate-depozit sau semidepozit *(Efitard)*, deşi poate ceva mai economice, nu s-au impus, neputînd infirma dezideratul unui tratament de atac, în doze ceva mai mari la început. Tratamentul cu eritromicină *(Eritromicină propionil)*, în cazurile de sensibilizare la penicilină, se face în doză de 1—2 g/zi, la adult, şi 20—30 mg/kilocorp/zi, la copil ; durata de 7—10 zile.

Trebuie subliniate trei greşeli, care mai persistă în antibioticoterapia anginei streptococice :

a) administrarea de tetraciclină, mai rar de sulfamide, în special la copil, pentru a se evita administrarea injectabilă a penicilinei, din motive organizatorice sau din cauza durerilor pricinuite la locul injecţiilor ;

b) subevaluarea penicilinei V, căreia i se preferă tetraciclina ;

c) administrarea de ampicilină orală, din aceleaşi motive, adică evitarea căii parenterale.

Indicaţia tetraciclinei este greşită, deoarece aproape 1/2 din tulpinile de streptococi β-hemolitici pot fi rezistenţi (CMI = 0,3—1—5 mcg/ml). Indicaţia ampicilinei este nejustificată, deoarece este ceva mai puţin activă (CMI = 0,02—0,05 mcg/ml), pe streptococi β-hemolitici decît penicilina G sau V, este cu mult mai scumpă şi nu este lipsită de reacţii adverse, cînd se administrează timp de 10 zile (dismicrobism intestinal, erupţii alergice mai frecvente decît după penicilină, stomatite micotice).

Responsabilitatea medicului, care tratează o infecţie streptococică, trebuie privită mai ales dincolo de episodul acut (care se vindecă de obicei şi fără antibiotice), mai tîrziu, în perioada complicaţiilor şi sechelelor poststreptococice. În faţa unor valvulopatii reumatismale, pe care se mai poate grefa şi o infecţie endocardică, trebuie judecată în adevărata lumină uşurinţa cu care încă se mai greşeşte în antibioticoterapia anginei streptococice.

Pentru *prevenirea* reinfecţiilor, după episodul acut, odată cu întoarcerea în colectivitate, unde circulaţia streptococilor continuă, este indicată îndeosebi la copii şi tineri repetarea de 2—3 ori la interval de 7—10 zile a cîte unei fiole de benzatinpenicilină *(Moldamin)*, în special în sezonul rece. Altă măsură de prevenire a reinfecţiei este dezinfecţia gurii (cu *Faringosept)* la intrarea în şcoală la ore. Desigur, mult mai eficientă decît profilaxia cu antibiotice este igienizarea mediului ambiant şi controlul purtătorilor în focar. Profilaxia de durată se face la cei cu valvulopatii fie cu benzatinpenicilină *(Moldamin)* fie cu penicilină V.

Controlul foştilor bolnavi cu anginâ presupune examene periodice, teste de laborator revelatoare ale inflamaţiei (VSH, proteina C reactivă) şi ale persistenţei infecţiei (ASLO, exsudate faringiene), eventual ECG.

Sinuzite acute. Sînt, de obicei, complicaţii ale unor infecţii ale mucoasei rinofaringiene, propagate în unele sau în mai multe cavităţi pneumatice ale oaselor feţei. Inflamaţia poate fi catarală sau să evolueze spre supuraţie, care drenează în cavitatea nazală sau care poate retenţiona parţial (ca în sinusurile maxilare, în care orificiul de comunicare nu este situat decliv) sau total, ca în obstrucţiile acestor orificii ; în acest caz, se impune drenajul prin puncţie sau prin incizii.

Frecvenţa sinuzitelor este destul de mare. Diagnosticul se presupune pe baza scurgerii purulente nazale şi

Scanned with OKEN Scanner

durerii sinuzale, asociate uneori cu febră şi se confirmă prin examenul de specialitate (ORL) şi radiografic. Confirmarea etiologiei se face în urma examinării prin frotiu şi culturi a secreţiei recoltate prin tampon nazal şi, mai bine, prin recoltarea ţintită la nivelul orificiului de scurgere a sinusului sau cînd este cazul prin puncţionarea acestuia.

În *etiologia* sinuzitelor, sînt implicaţi : streptococul, pneumococul, stafilococul (uneori producător de penicilinază), hemofili, klebsiele, alte enterobacterii, anaerobi etc.

Tratamentul sinuzitelor catarale se face prin dezobstruare cu soluţii vasoconstrictoare decongestive *(Rinofug)* în picături nazale, la copil, diluat în părţi egale cu ser fiziologic şi inhalaţii cu soluţie alcoolică de uleiuri volatile, cu acţiune decongestivă şi antiseptică *(Inhalant)*. Controlul şi tratamentul aplicat local de specialist este întotdeauna indicat. Se adaugă antialgice, eventual antitermice.

Sinuzitele supurate necesită *antibioticoterapie,* care în aşteptarea precizării etiologiei, se face cu penicilină G sau cu eritromicină, care acoperă şi stafilococii rezistenţi la penicilină. Cotrimoxazolul (Septrin, Biseptol) este deseori indicat de specialişti, dat fiind spectrul larg şi buna activitate antimicrobiană. Avînd în vedere capacitatea asupra anaerobilor, care pot fi cauza unor sinuzite şi de concentraţiile osoase mari pe care le realizează, lincomicina sau clindamicina pot fi indicate în unele situaţii.

Nu trebuie menţinut un tratament medical, schimbînd de repetate ori antibioticele în empiemele sinuzale, care nu se rezolvă decît asociind intervenţia pentru drenajul sinuzal, urmat de spălături cu soluţie fiziologică sterilă. Introducerea de antibiotice în sinusuri poate fi iritantă ; penicilina şi streptomicina sînt periculoase pentru sensibilizarea pe care o pot produce. Se recurge la antibiotice de uz local : bacitracină, derivaţi de nitrofuran etc.

Otite, otoantrite, otomastoidite. Sînt localizări la nivelul urechii medii şi ale zonelor osoase adiacente al unor infecţii de *diverşi germeni* (streptococ, pneumococ, hemofili, stafilococi, diverşi germeni de spital), izolaţi sau în asociere. Sînt infecţii destul de frecvente, la care diagnosticul clinic, în absenţa specialistului, este deseori dificil şi pot evolua uneori sever, punînd viaţa în pericol. De cele mai multe ori sînt complicaţii septice, care survin după viroze ale căilor aeriene superioare suprainfectate bacterian sau complicaţii, care survin în diferite infecţii generale sau cu altă localizare. Prin propagarea către leptomeninge se poate produce meningită purulentă, deseori cu etiologie polibacteriană. Netratate corect, mai ales cînd survin la sugar, otitele pot lăsa sechele funcţionale otice severe. Din cele de mai sus, reiese importanţa deosebită a acestor infecţii.

Tratamentul este adaptat formelor anatomo-clinice (otită catarală, supurată, otoantrită, otomastoidită) şi este decis de specialist, care decide dacă se rezumă la aplicaţii locale (antiseptice, decongestive, antialgice) sau este necesară intervenţia pentru drenaj (paracenteză a timpanului, care nu trebuie să fie temporizată) sau intervenţia chirurgicală de asanare ori rezecţie la nivelul osului.

Antibioticoterapia este indicată în toate formele de otită, care apare la sugar şi la copilul mic. Dată fiind etiologia, este tendinţa să se renunţe la penicilină şi să se prefere ampici-

Scanned with OKEN Scanner

lina (activă și pe hemofilii) sau cotrimoxazol (spectru mai larg de activitate, inclusiv stafilococii). În cazul infecțiilor cu stafilococ, se preferă eritromicina sau lincomicina, clindamicina, ultimele două concentrîndu-se la nivelul oaselor. În formele severe, cu germeni de spital, deseori asociați, cu tendință de propagare a infecției și pe timpul intervenției pe mastoidă, se recurge la asocieri sinergice, bactericide și în doze mari de antibiotice, ca în cazul septicemiilor sau meningitelor bacteriene (lincomicină sau eritromicină + cotrimoxazol, sau cefalotină + gentamicină etc.).

În tratamentul infecțiilor otice, se greșește uneori supraevaluînd eficiența antibioticului și neglijînd măsurile locale, în primul rînd *timpanotomia* precoce, uneori profilactică, decise de specialistul ORL ; nedrenat la timp, procesul septic poate evolua torpid, în parte mascat și după un timp apar complicațiile septice meningocerebrale. O altă greșeală este neglijarea examenelor bacteriologice pentru precizarea etiologiei, deci a tratamentului rațional ; recoltarea secreției trebuie făcută țintit de către specialist, cu evitarea însămînțării cu flora saprofită din conductul auditiv extern.

Laringite acute. Sînt infecții *virale,* de cele mai multe ori, mai rar bacteriene, cu localizare pe căile aeriene superioare și cu implicare laringiană, manifestată clinic prin răgușeală și disfonie și (sau) prin insuficiență respiratorie acută dramatică, survenită în urma obstrucției inflamatorii a orificiului glotic. Forma obstructivă a laringitei, numită *crup,* reprezintă o urgență de maximă gravitate și survine la copilul mic și mai ales la sugar, la care orificiul glotic este foarte mic, putînd fi ușor astupat prin edemul inflamator al mucoasei laringiene.

Debutul este brusc cu febră, disfonie și răgușeală, tuse lătrătoare, respirație șuierătoare (cornaj), cu stridor inspirator, apoi cu tiraj suprasternal și supraclavicular ; curînd, apar semne clinice de insuficiență acută respiratorie, cu : dispnee, cianoză, neliniște, agitație, sete de aer, apoi convulsii, stare comatoasă și deces în asfixie.

Localizarea obstrucției poate fi supraglotică, ca în *epiglotita acută* (cauzată în 90—95% din cazuri de Haemophilus influenzae), care survine de obicei la sugar, dar poate să apară și la adult și evoluează supraacut cu instalarea rapidă a insuficienței acute respiratorii, disfagie intensă, stagnarea secrețiilor în cavitatea bucală. Evoluează deseori letal, dacă nu se iau de urgență măsuri terapeutice.

Localizarea obstrucției *la nivelul glotei* este, de cele mai multe ori, cauzată de infecții virale (mixovirusuri, îndeosebi virusul rujeolic, virusul respirator sincițial, adenovirusuri și unele enterovirusuri). În trecut, pe primul loc ca frecvență era etiologia bacteriană (crupul difteric). În prezent, rolul bacteriilor (stafilococ, hemofili) este de cele mai multe ori în suprainfecții, care complică o laringită inițial virală. Edemul alergic, care apare în șocul anafilactic, boala serului etc. nu are o cauză infecțioasă. Localizarea subglotică a obstrucției survine în *laringotraheita* și *bronșiolita capilară* (catar sufocant), care au o etiologie virală (diverse virusuri respiratorii, în primul rînd cel gripal și cel respirator sincițial).

Tratamentul laringitei acute banale nu necesită decît repaus vocal, băuturi calde și comprese calde la gît.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul laringitei acute obstructive se face cu maximum de urgenţă, de dorit în secţii de terapie intensivă ; uneori, în situaţii disperate înainte ca bolnavul să fi ajuns la spital, se impune intervenţie de necesitate : traheostomie mai jos de laringe şi deasupra sternului, printr-o incizie între inelele traheale superioare, sau numai introducerea unui ac gros în trahee. În spital, tratamentul vizează în primul rînd asigurarea respiraţiei prin permeabilizarea căilor aeriene. Aceasta se face prin medicaţie antiinflamatorie şi (sau) traheostomie.

Se administrează antiinflamatorii (fenilbutazonă) în formele mai puţin grave. În formele severe, se preferă hormonii corticoizi, la început pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat)* apoi pe cale orală *(Prednison, Superprednol).*

Umidificarea atmosferei din cameră (80%), prin fierbătoare şi alte măsuri, şi oxigenoterapia pe sondă nazală pot rezolva, alături de terapia antiinflamatorie şi sedativă *(Fenobarbital, Romergan, Clordelazin),* administrate cu prudenţă, majoritatea cazurilor de laringite obstructive virale spitalizate precoce.

Traheostomia, efectuată în cazurile în care insuficienţa respiratorie nu se remite, permite aspirarea eficientă a secreţiilor, administrarea de oxigen şi aplicarea la nevoie a unei ventilaţii mecanice.

Antibioticele sînt indicate în laringitele bacteriene (difteric, hemofil) şi în cele mixte viro-bacteriene. Se utilizează ampicilina sau cloramfenicolul în infecţia cu *H. influenzae,* eritromicina sau oxacilina în infecţia cu stafilococ. (Pentru tratamentul crupului difteric se va consulta cap. „Difteria").

Profilaxia laringitelor obstructive se face prin măsuri care se adresează în primul rînd sugarilor şi copiilor mici, care prezintă receptivitate mare faţă de virusurile respiratorii ; se urmăreşte evitarea contactelor cu persoane avînd viroze respiratorii, mai ales pe timp de epidemii.

Bibliografie

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BALŞ M. — Terapia infecţiilor, ed. a II-a, Ed. medicală, 1976.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases : epidemiology and clinical practice, Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1969.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

MOGOŞ GH. — Urgenţe în medicina internă, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Pneumonii

Pneumoniile sînt infecţii cu spectru polietiologic (virusuri, chlamidii, rickettsii, micoplasme, bacterii, fungi, protozoare) localizate la nivelul alveolelor pulmonare.

Prezintă importanţă prin incidenţa mare, uneori cu caracter de transmisibilitate şi prin evoluţia severă care survine adesea la sugari, bătrîni şi la alte persoane cu slabă rezistenţă. Letalitatea pneumoniei pneumococice, varietate predominantă în trecut, a scăzut odată cu introducerea antibioticelor de la 30% la 5—6%. Modifi-

Scanned with OKEN Scanner

carea treptată a etiologiei, poate tocmai din cauza antibioticelor, în favoarea unor germeni rezistenţi (stafilococ, bacili gramnegativi, fungi) a dus la apariţia a noi forme severe, greu de tratat.

Infecţia se localizează la nivelul plămînilor, de cele mai multe ori pe cale aerogenă (pneumonii primare sau pneumonii de aspiraţie, apărute prin scurgerea secreţiilor din rinofaringe în arborele respirator, în condiţiile unei hipoventilaţii şi la bolnavi imobilizaţi, taraţi etc.) ; mai rar, infecţia este hematogenă, ca în metastazele pulmonare şi pleuropulmonare din septicemii.

Pentru clinician, preocupat în primul rînd de tratament, prezintă interes diferenţierea anatomoclinică dintre pneumonia tipică, care are la bază un proces de alveolită şi cea interstiţială („atipică", termen care nu-şi mai are justificare statistică), în care procesul inflamator este interstiţial, peribronhoalveolar. În prima formă simptomatologia recunoaşte în general cadrul clasic al pneumoniei pneumococice, cu debut brusc cu frison solemn, febră mare, junghi toracic, tuse productivă cu expectoraţie mucopurulentă, deseori hemoptoică, cu modificări palpatorii şi ascultatorii de condensare pulmonară (suflu tubar, raluri crepitante etc.) şi cu corolarul radiologic respectiv (opacitate omogenă lobară sau segmentară). În pneumonia interstiţială, tabloul clinic este, de obicei, reprezentat de febră moderată, instalată mai puţin zgomotos, tuse neproductivă, semne stetacustice reduse (raluri subcrepitante, respiraţie aspră) sau chiar absente şi modificări radiologice foarte utile pentru diagnostic (opacităţi neomogene, liniare, hilobazale etc.).

Tabloul clinic şi radiologic sugerează în primul caz etiologia bacteriană şi impune un tratament antibiotic ; în al doilea caz, este sugerată de obicei etiologia virală, în care precizarea diagnosticului etiologic nu are importanţă pentru tratamentul ce urmează a fi aplicat ; cînd etiologia este rickettsiană, micoplasmică ori prin chlamidii sau cînd suprainfecţia bacteriană peste o infecţie iniţial virală realizează pneumonia mixtă, este necesar de asemenea un tratament etiologic cu antibiotice.

Diagnostic. Într-o pneumonie, diagnosticul se face pe *date clinice* şi *radiologice,* care uneori sugerează şi etiologia.

Examenul sputei se referă la aspectul macroscopic, care se neglijează deseori, deşi poate da relaţii utile. Frotiurile se fac din mai multe fragmente purulente, ştiut fiind că sputa este un produs neomogen, care îşi modifică componenţa citobacteriană pe parcursul dintre focarul pneumonic şi expectoraţia propriu-zisă, mai ales la nivelul orofaringian, unde se „contaminează" cu celule epiteliale bucale şi flora saprofită. Predominanţa unei specii bacteriene pe frotiul colorat cu Gram (şi cu albastru de metilen) poate avea valoare diagnostică : diplococi lanceolaţi grampozitivi incapsulaţi = pneumococi ; coci grampozitivi în grămezi = stafilococi ; diplobacili gramnegativi încapsulaţi = pneumobacilul Friedländer (Klebsiella) etc. Coloraţia Ziehl-Neelsen pe frotiuri directe sau după flotaţie poate evidenţia bacili acido-alcoolo-rezistenţi.

Culturile din spută trebuie făcute pe medii nutritive corespunzătoare (geloză-sînge sau medii selective pentru fungi, medii pentru bacil Koch etc.). Rezultatul trebuie interpretat critic, în funcţie atît de specia izo-

Scanned with OKEN Scanner

lată, ca și de aspectul cantitativ. Prezența a cîtorva colonii de enterobacterii sau de stafilococ într-un context clinic discordant cu aceste rezultate nu trebuie luată în seamă. În unele situații, este necesară determinarea chimiosensibilității germenului izolat în spută : stafilococ, klebsiele etc. Antibiograma efectuată din flora globală a sputei nu are nici o valoare ; ea trebuie făcută separat pentru bacteriile bănuite a fi cauzale. De obicei, în spută se pot dezvolta saprofiți din cavitatea bucală (streptococi viridans, neisserii saprofite etc.), care nu au nici o semnificație etiologică.

S-a încercat să se îndepărteze neajunsurile sputei (produs neomogen, contaminat cu diverși saprofiți), prin recoltarea din apropierea focarului pneumonic cu bronhoscopul sau prin puncție transtraheală, ceea ce este greu de realizat în mod curent și greu de suportat de bolnav, sau prin recoltarea prin puncție transtoracică a plămînului, ceea ce este periculos. O ameliorare o poate aduce spălarea fragmentelor purulente din spută în ser fiziologic steril înainte de însămînțare ; metoda se utilizează mai mult în bronșitele cronice acutizate, care urmează a fi supuse unei antibioticoterapii prelungite. În absența expectorației (la copii mici), se pot face recoltări cu tamponul de vată umezit, introdus în faringe și împroșcat de secreție bronșică în timpul unei încercări de tuse. Recoltarea prin spălătură gastrică a secreției bronșice înghițite este indicată numai pentru cercetarea bacilului tuberculos.

S-a insistat asupra examenului bacteriologic al sputei, deoarece se fac greșeli de tratament, din cauza unei interpretări necorespunzătoare a rezultatelor.

În unele pneumonii bacteriene, hemocultura poate fi pozitivă prin surprinderea germenilor în cursul unor bacteriemii însoțitoare tranzitorii (ca în pneumonia cu pneumococ) ; în pneumoniile metastatice din septicemii, germenul trebuie căutat în sînge, în focarul septic inițial și în celelalte metastaze.

În revărsatele pleurale, care însoțesc pneumoniile bacteriene primare și cele metastatice din cursul septicemiilor, puncția toracică permite examenul bacteriologic prin culturi și frotiuri din sediment.

În pneumonia cu micoplasme, pentru diagnostic este necesară izolarea agentului patogen din faringe și din spută coroborate cu creșterea semnificativă a anticorpilor în sînge ; unele reacții de „instabilitate serologică" (aglutinine la rece, aglutinine față de streptococul MG etc.) au valoare limitată.

Pentru diagnosticul pneumoniilor virale, al celor cu chlamidii sau cu rickettsii, se utilizează testele imunobiologice, care evidențiază apariția și creșterea convingătoare (de 4 ori sau mai mult) a titrului de anticorpi.

Diagnosticul etiologic al tuberculozei pulmonare comportă investigații speciale bacteriologice, cercetarea alergiei la tuberculină (PPD) și uneori examene histologice (biopsie ganglionară și hepatică).

Tratament. Pneumoniile acute, în funcție de etiologie și forma clinică, se tratează în felul următor :

— Combaterea agentului patogen prin antibiotice și chimioterapice.

— Corectarea insuficienței respiratorii prin diverse măsuri și medicamente menite să amelioreze : calitatea aerului inspirat (aerisirea camerei, umezirea atmosferei ambiante, oxigenoterapie) ; curățirea secreției

Scanned with OKEN Scanner

şi exsudatului bronhoalveolar (hidratarea generală, fluidificarea secreţiilor, dilatarea bronşică farmacologică, la nevoie aspiraţie din faringe) ; ventilaţia respiratorie şi eficienţa tusei (schimbarea poziţiei corpului şi percuţii la baza toracelui, pentru prevenirea atelectazei, frecţii, antrenarea respiratorie etc.) ; tusea iritantă, spasmodică, ineficientă, care uneori chinuieşte bolnavul *(Codenal, Calmotusin, Tusan)*. În cazuri foarte grave, este necesară reanimarea respiratorie cu traheostomie şi aspiraţie.

— Susţinerea cordului şi corectarea altor dezechilibre funcţionale, antrenate de insuficienţa respiratorie (deshidratare, dezechilibrul acido-bazic, insuficienţa renală etc.).

— Tratamentul simptomatic (antitermic, sedativ, antialgic etc.) şi de susţinere generală, atunci cînd este cazul.

Tratamentul trebuie individualizat, în funcţie de forma clinică şi etiologică a bolii şi de starea anterioară a aparatului respirator sau de alte stări morbide asociate.

Se vor prezenta mai departe tratamentul antibiotic şi cîteva succinte sublinieri de diagnostic pozitiv pentru principalele forme etiologice de pneumonie.

Pneumonia pneumococică este cea mai frecventă pneumonie bacteriană primară, deşi incidenţa a scăzut faţă de perioada anterioară antibioticelor (de la aproximativ 90% la 60%). Survine la adult şi la copilul mare, realizînd de cele mai multe ori tabloul clinic clasic (tipic) de pneumonie francă lobară sau segmentară. Semnele clinice generale, cele pulmonare, herpesul, modificările radiologice şi expectoraţia mucopurulentă sînt de multe ori revelatoare pentru diagnostic. Evidenţierea pneumococului în frotiu şi (sau) în cultura din spută sau din lichidul pleural, care însoţeşte uneori focarul pneumococic, sau din hemocultură, asigură diagnosticul etiologic cert. Evoluţia este favorabilă, exceptînd foarte rarele cazuri, în care survine decesul rapid în 1—2 zile de la debut prin sindrom malign toxicoseptic, sau în care se dezvoltă concomitent septicemia pneumococică (cu determinări meningiene, endocardice etc.). În unele cazuri, se asociază un icter cu patogenie combinată, hepatocelulară şi prehepatică, prin hemoliza exsudatului alveolar fibrino-hemoragic, mai ales la persoanele cu antecedente hepatice.

Antibioticoterapia se face cu *penicilină G* în doze moderate : 2 400 000—4 800 000 U.I./zi, la adult ; 50 000—100 000 U.I./kilocorp/zi la copil şi sugar în 4—6 prize, intramuscular şi intravenos, timp de 6—8 zile. Sub acest tratament, asociat cu celelalte medicaţii şi măsuri arătate mai sus, evoluţia este favorabilă cu dispariţia febrei în cîteva zile şi cu regresia, apoi dispariţia semnelor pulmonare clinice şi radiologice în 1—2 săptămîni. S-au izolat, în ultimii ani, tulpini de pneumococi rezistenţi la penicilină ; fenomenul, deşi îngrijorător în perspectivă, dacă se va amplifica, nu schimbă deocamdată atitudinea de a situa penicilina pe primul loc în terapia infecţiilor pneumococice, indiferent de localizare. La cei cu alergie la penicilină, se recurge la eritromicină 2—3 g/zi, la adult, şi 30—40 mg/kilocorp/zi, la copil, în patru prize orale, sau la cotrimoxazol, sau la tetraciclină (antibiotic mai puţin activ).

Acelaşi tratament antibacterial (penicilină) este indicat şi în pneumoniile cu streptococ β-hemolitic şi cu stafilococ neproducător de penicilinază, etiologii mult mai rare.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumonia cu stafilococ survine de obicei ca o infecție pulmonară secundară, produsă fie *aerogen*, ca în complicațiile din virozele eruptive (în special rujeolă), virozele respiratorii (în special gripa), tusea convulsivă și alte boli ale copilului și, la orice vîrstă, în condiții speciale favorizante, fie *hematogen*, ca metastaze aproape nelipsite din evoluția septicemiei stafilococice. Fiind o infecție secundară, sînt de cele mai multe ori implicate tulpini de stafilococi de spital, rezistenți la penicilină (peste 80%) și la alte antibiotice, la care rezistența este în continuă creștere, de la an la an.

Starea generală este de obicei gravă, fenomenele respiratorii sînt intense, cu cianoză, cu participare pleurală care este frecventă (empiem, piopneumotorax). Examenul radiologic sugerează deseori etiologia stafilococică prin imaginile cu focare necrotice abcedate și bule de emfizem („furunculoză pulmonară"). Izolarea stafilococului din spută, lichid pleural și sînge este imperios necesară pentru precizarea chimiosensibilității.

Antibioticul de elecție, în așteptarea antibiogramei, este *oxacilina*, în doze mari (6—10 g/zi, la adult ; 60—150 mg/kilocorp/zi, la copil), administrate la 4—6 ore pe cale intravenoasă, intramusculară și (mai tîrziu) orală. Din prudență, în formele severe, se asociază și un aminoglicozid, de preferat *gentamicina*. În lipsa acestora sau după rezultatul antibiogramei, se pot administra și alte antistafilococice : eritromicina, cefalotina, lincomicina, rifampicina, în doze corespunzătoare. Deseori, se asociază cotrimoxazolul, care este activ de obicei față de stafilococ. Durata antibioticoterapiei este prelungită la 2 săptămîni sau mai mult, în funcție de evoluția clinico-radiologică.

Prezența revărsatelor pleurale necesită puncții evacuatoare, cu introducerea de antibiotic în doze corespunzătoare ; în cazurile cu evoluție nefavorabilă, se recurge la drenaj pleural chirurgical.

Pneumonia cu Klebsiella pneumoniae este rară și apare la persoane în vîrstă de peste 50 de ani, deseori alcoolici sau cu alte tare, sau la sugari și imaturi. Evoluția este severă, cu letalitate variabilă după statistici (20—55%). Bolnavul este dispneic, cianotic, tușește, are expectorație hemoragic purulentă, are stare toxică cu vărsături, hipotensiune arterială și atingere renală precoce. Examenul radiologic este deseori caracteristic : bloc pneumonic masiv, chistoid, cu rapidă necroză și abcedare. În spută pe frotiu, se văd bacili gramnegativi în diplo, incapsulați ; culturile au un aspect mucos caracteristic. Este necesară antibiograma întotdeauna.

Bolnavii care supraviețuiesc, aproximativ jumătate dintre ei, se vindecă, însă deseori cu sechele pleuropulmonare marcate.

Tratamentul impune intervenție de urgență atît pentru combaterea stării de șoc (vezi tratamentul șocului endotoxinic), cît și pentru antibioticoterapie în doze mari, aplicate de preferință intravenos. Se asociază un *aminoglicozid* (streptomicină, kanamicină sau preferabil gentamicină) cu *cotrimoxazol*, timp de 2—3 săptămîni ; unii recomandă cloramfenicolul, ca al treilea antibiotic asociat.

Pneumoniile cu alți bacili gramnegativi (H. influenzae — survine mai ales la copil sub 5 ani —, colibacil, proteus, piocianic etc.) apar de obicei ca o infecție cu germeni de

Scanned with OKEN Scanner

spital, care complică stări patologice cu rezistență scăzută.

Tabloul clinic reprezintă deseori o suprapunere febrilă, asociată de simptomatologie respiratorie pe fondul suferinței anterioare.

Diagnosticul clinic este dificil ; examenul radiologic arată, de obicei, focare nodulare diseminate bilateral bazal. Confirmarea etiologiei atît de necesară pentru efectuarea antibiogramei și decizia terapeutică nu se poate face decît prin examene de spută (corect interpretate) și hemoculturi.

Tratamentul este complex, adresîndu-se atît bolii de bază, cît și pneumoniei, care de obicei evoluează sever (letalitate 30—40%), cu stare toxicoseptică, insuficiență renală, cardiorespiratorie etc.

Antibioticoterapia se face cu asocierea *aminoglicozid* + *cefalotină* (sau ampicilină, sau cotrimoxazol, sau carbenicilină). În locul aminoglicozidului, în funcție de antibiogramă, se poate utiliza *colistina*. Medicația este nefrotoxică și se administrează la un bolnav deseori cu atingere renală ; de aceea, dozele și ritmul de administrare se stabilesc în raport cu starea funcțională renală ; este nevoie să se facă determinări periodice de nivel de antibiotic în sînge, pentru evitarea concentrațiilor toxice. Este de preferat o monoterapie activă și în cantitate corespunzătoare, reacțiile adverse fiind mai reduse. În pneumonia cu *H. influenzae*, *ampicilina* este antibioticul de elecție.

În practică, alegerea antibioticului în tratamentul unei pneumonii, considerată bacteriană (clinic, radiologic, V.S.H., leucogramă) se face pe criterii statistice : cele mai multe șanse de a fi activă le are *penicilina G*, care acoperă etiologia pneumococică, cea mai frecventă. Dacă în zilele ce urmează evoluția clinică nu arată semne de ameliorare (persistența febrei, extinderea semnelor fizice pulmonare etc.), se impune luarea în considerare a unei alte etiologii ; repetarea examenului radiologic și de laborator poate elucida sau sugera diagnosticul. În orice caz, se va schimba penicilina cu alt antibiotic, dacă se bănuiește o anumită specie bacteriană (bacil gramnegativ, stafilococ), sau — mai bine — se va administra asocierea *penicilină* + *cotrimoxazol*. Unii recomandă, încă de la început, în pneumoniile mai severe, tratament cu penicilină + cotrimoxazol (sau kanamicină). Nu trebuie însă scăpată din vedere etiologia tuberculoasă, pentru care uneori este nevoie să fie efectuate investigații. Din această cauză, este mai bine să nu se folosească de la început un antibiotic activ pe bacilul Koch, cum ar fi kanamicina, care poate jena diagnosticul bacteriologic. Trebuie subliniat faptul că, deseori, formele severe de pneumonie au etiologie tot pneumococică ; o creștere a dozei de penicilină și (sau) asocierea cu cotrimoxazol sînt de preferat asocierii cu aminoglicozide (chiar gentamicină), care nu sînt foarte active față de pneumococ. În pneumoniile foarte grave, însoțite de stare de șoc, suspiciunea etiologiei cu un bacil gramnegativ (în primul rînd Klebsiella) impune de la început asocierea ampicilină + gentamicină și (sau) cotrimoxazol. În aceste rare cazuri, examenul radiologic și frotiul din spută efectuate imediat orientează mult diagnosticul etiologic, deci și tratamentul.

S-a răspîndit practica tratamentului cu ampicilină, preferată penicilinei în pneumoniile bacteriene, mai ales la vîrstnici ; costul mai ridicat nu justifică comoditatea administrării

Scanned with OKEN Scanner

orale. Ampicilina este de preferat la copilul sub 5 ani, la care etiologia cu hemofili este mai frecventă şi poate în activizările bronşitei cronice care survin la orice vîrstă, în care acest germen poate fi implicat (mai rar în ţara noastră decît în alte ţări cu climă umedă, cum ar fi Anglia). Din această cauză, la noi se utilizează mai des tetraciclina sau alt derivat de tetraciclină, ca minociclina, doxicilina (Vibramycin), pe timp prelungit, în acutizările bronşitei cronice.

Pneumoniile nebacteriene pot fi bănuite clinic şi mai ales radiologic, însă precizarea etiologiei se face numai prin examene serologice repetate, deci cu rezultate tardive, sau în context epidemiologic. Incidenţa acestor pneumonii variază după sezon şi regiune, fiind în general apreciate ca acoperind 50% din totalitatea pneumoniilor. Etiologia poate fi *virală* (situaţie în care nu există indicaţie de antibiotice decît cînd devin „mixte", prin suprainfecţie bacteriană) sau *micoplasmică, chlamidiană* sau *rickettsiană* (situaţie în care este indicat tratament antibiotic).

Pneumoniile virale pot fi *primare*, ca cele determinate de unul din multele tipuri şi specii de virusuri respiratorii (gripale, paragripale, adenovirale, sinciţial respirator etc.) sau *secundare*, uşor de diagnosticat, deoarece sînt complicaţii în evoluţia unor viroze uşor de recunoscut (rujeola, varicela, variola etc.). *Diagnosticul* pneumoniilor virale primare este dificil în cazurile sporadice şi este uşor în epidemii. Aportul radiologic este decisiv deoarece simptomele funcţionale, respiratorii şi semnele fizice pulmonare pot fi şterse sau chiar pot lipsi. Sînt utile examenele curente de laborator, care arată VSH normală, leucograma cu valori normale sau leucopenie şi cu o formulă de tip „viral" (limfomonocitoză, eozinofilie etc.). Precizarea etiologiei se face, în general, pe baza creşterii titrului de anticorpi specifici (rinocitodiagnosticul este util în gripă şi adenoviroze).

Tratamentul pneumoniilor virale în formele obişnuite este numai simptomatic. În cazurile grave, care survin uneori la sugar (forme întinse, diseminate bilateral, cu dispnee intensă şi insuficienţă respiratorie), tratamentul este complex, vizînd ameliorarea insuficienţei respiratorii, combaterea inflamaţiei şi a dezechilibrelor şi suferinţele organice antrenate rapid la această vîrstă, de deficitul de oxigenare tisulară. În cazurile cu semne de suprainfecţie bacteriană (raluri subcrepitante, tuse productivă, aspect mixt la examenul radiologic, leucocitoză cu polinucleoză, VSH crescută etc.) este indicat tratament cu antibiotice. Suprainfecţia poate fi cauzată de bacteriile mai des implicate în pneumonia bacteriană (pneumococ, hemofil etc.) sau de flora bacteriană proprie. În funcţie de forma clinică şi de etiologie, în măsura în care exsudatul de spută o precizează (în funcţie şi de antecedentele antibiotice ale bolnavului, în sensul rezistenţei posibile a florei bacteriene proprii la antibioticele folosite în trecut), se alege antibioticul : penicilina G, ampicilină, tetraciclină, cotrimoxazol etc.

Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae, numită în trecut pneumonie atipică primară şi atribuită agentului Eaton, încadrat iniţial printre virusuri, este cea mai frecventă pneumonie atipică. Realizează tabloul clinic şi radiologic caracteristic, iar diagnosticul se precizează prin izolarea agentului patogen şi îndeosebi serologic.

Scanned with OKEN Scanner

Se apreciază că tratamentul antibiotic este necesar numai în formele medii şi severe. *Eritromicina* este cea mai activă faţă de M. pneumoniae ; doza pe cale orală este de 2—3 g/zi, la adult, 30—40 mg/kilocorp/zi, la copil, în patru prize, timp de 6—8 zile. Se poate recurge şi la *tetraciclină* 2—3 g/zi, la adult, 20—30 mg/kilocorp/zi, la copil.

Pneumonia cu chlamidii (ornitoza) are incidenţă variabilă, evoluează cu modificări radiologice uneori sugestive şi are uneori caracter profesional, apărînd la cei în contact cu păsări. Evoluţia poate fi uneori severă. Se administrează *tetraciclină* sau *eritromicină* în aceleaşi doze.

Pneumonia cu Coxiella burneti (tifosul pulmonar sau febra Q) este o ricketsioză cu evoluţie aparte produsă de o rickettsie cu caractere particulare (vezi cap. „Generalităţi"). Tabloul clinic este deseori bine exprimat, cu febră mare, cefalee şi mialgii ; modificările radiologice sînt sugestive (imagini bazale insulare în „geam mat") ; datele epidemiologice sînt de mare ajutor (contact profesional cu animale, mici izbucniri epidemice). Diagnosticul se precizează serologic. Tratamentul cu *tetraciclină* este obligatoriu ; durata lui este bine să fie prelungită la două săptămîni, pentru prevenirea unor complicaţii (rare, cu persistenţa agentului patogen pe vase sau endocard).

În practică, în faţa unei pneumonii nebacteriene, atipice, cu stare generală mai implicată, cu modificări clinice pulmonare în sensul unei participări exsudative alveolare şi cu elemente clinice, radiologice, epidemiologice sugestive, cel mai des diagnosticul poate fi : pneumonia mixtă viro-bacteriană, micoplasmică, cu chlamidii sau cu Coxiella burneti. În toate aceste cazuri, antibioticul util este *tetraciclina.* Astfel că, în aşteptarea precizării etiologice, se începe un tratament de o săptămînă cu tetraciclină, în doze uzuale, asociată cu tratament simptomatic. Extinderea acestui tratament la toate pneumoniile interstiţiale, adică la cele virale necomplicate, nu este justificată.

Alte etiologii mai rare ale pneumoniilor : fungi *(Candida albicans, Aspergillus, Histoplasma capsulatum, Actinomyces* etc.) ; protozoare *(Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum),* metazoare *(Paragonimus westermani, Strongyloides stercoralis* etc.). Acestea impun tratament etiologic diferenţiat cu antifungice şi chimioterapice speciale.

Profilaxie. Măsurile profilactice sînt diferite după etiologie. Evitarea expunerii la sursele de infecţie este indicată în cele virale, mai ales pentru vîrsta tînără sau pentru bătrîni şi taraţi (de ex., gripă). Se iau măsuri speciale de întreruperea lanţului epidemic în pneumoniile profesionale (ornitoză, febră Q). Prevenirea pneumoniilor secundare de aspiraţie şi, în general, a celor cauzate de germeni de spital se face în cadrul general de combatere a infecţiilor intraspitaliceşti, cu atenţie specială acordată dezinfecţiei aerului şi instrumentarului destinat căilor aeriene (tubulatura şi umidificatorul pentru oxigen, canula de traheostomie, sondele de aspiraţie etc.). Evitarea aglomerării copiilor cu viroze respiratorii (rujeolă îndeosebi) în saloane neaerisite este menită să prevină complicaţiile pulmonare bacteriene. Limitarea corticoterapiei şi antibioticoterapiei prelungite, ca şi a terapiei imunosupresive, în măsura în care

Scanned with OKEN Scanner

aceasta este posibil, poate contribui la scăderea incidenței unor pneumonii secundare, determinate de bacili gramnegativi, fungi sau de Pneumocystis carinii.

O contribuție deosebită în prevenirea unor pneumonii a adus-o imunizarea activă a populației sau a celor expuși în unele boli (rujeolă, gripă, febră Q etc.).

Bibliografie

BALȘ M. — Terapia infecției, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1975.

CĂRUNTU F., CĂRUNTU VERONA — Vedemecum de boli infecțioase, Ed. medicală, București, 1979.

CHRISTIE A. B. — Infectious diseases: epidemiology and clinical practice. Livingston, Ltd., Edinburgh and London, 1969.

DUMINICĂ A., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecții, Ed. medicală, 1977.

DUMINICĂ A. și colab. — Aspecte actuale clinice și terapeutice ale pneumoniilor — studiu comparativ cu aspecte anterioare (comunic. USSM. Filiala București — secția de patologie infecțioasă — 14 febr. 1978).

GOLĂESCU MARIA și colab. — Aspectul clinicoradiologic actual al pneumoniilor la adult, *Viața med.*, 1963, *24*, 1 665.

MOGOȘ GH. — Urgențe în medicina internă, Ed. didactică și pedagogică, București, 1978.

NICOLESCU N. — Cazuri sporadice de febra Q diagnosticate radiologic, *Viața med.*, 1962, 7, 353.

PEREDERI S. și colab. — Pneumonii cu bacili gramnegativi. Com. a III-a Conferință Națională de Patologie Infecțioasă, București, 27—28.IX.1973 (volum, pag. 107).

PEREDERI S. — Pneumonii în „Boli infecțioase", Ed. didactică și pedagogică, București, 1976.

TOMA E. și colab. — Manifestări clinice datorate sau asociate infecției cu Mycoplasma pneumoniae la adult, *Med. internă (Buc.)*, 1977, *2*, 125.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1971.

Infecții urinare

Sînt determinate de multiplicarea unor diverși agenți patogeni (îndeosebi bacterii, mult mai rar fungi, virusuri etc.) la nivelul căilor urinare. Importanța infecțiilor urinare este determinată de :

— incidența mare, situîndu-se după aceea a infecțiilor respiratorii și digestive ;

— posibilitatea evoluției în puseuri repetate, cu antrenarea unor leziuni cronice renale indelebile (pielonefrită cronică și insuficiența renală cronică) ;

— posibilitatea evoluției cu complicații rare, dar severe, ca : diseminarea infecției sau (și) apariția șocului endotoxinic ;

— originea iatrogenă a unor infecții urinare prin nerespectarea unei riguroase asepsii în practicarea unor intervenții urologice (cateterisme, endoscopii etc.) și prin neglijarea dezinfecției urinarelor, ploștilor și altor materiale și obiecte de spital ;

— dificultățile terapiei antibacteriene, care apar deseori în legătură cu necesitatea unor cure prelungite și cu particularitățile terenului (gravide, renali, copil mic), situații în care reacțiile adverse apar mai frecvent.

Cu toate cele arătate mai sus, infecțiile urinare nu primesc întotdeauna atenția cuvenită, acest capitol de patologie fiind un domeniu de graniță, situat interdisciplinar ; infecționiști, interniști și pediatri, nefrologi și urologi, obstetricieni acordă asistență pentru o perioadă, dar urmărirea evoluției în timp a bolnavului scapă deseori din atenție.

Scanned with OKEN Scanner

Grefarea infecției la nivelul căilor urinare nu se produce în condiții normale, deși pe această cale se elimină de regulă microorganismele pătrunse ocazional sau existente în flora normală a organismului. Se opun infecției mijloace generale și locale de apărare : integritatea mucoasei, fluxul continuu urinar, pH-ul variabil (îndeosebi acid), concentrația osmotică mare (care însă nu influențează formele L ale bacteriilor) etc. Cînd acestea sînt tulburate, survin condiții favorabile pentru apariția infecției urinare : leziuni inflamatorii sau traumatice ale integrității mucoasei (radioterapie pe micul bazin, substanțe chimice etc.) ; staza urinară prin obstacol situat în lumen, în perete ori compresiv (litiază, tumori, malformații, ptoză, prostată sau uter mărite de volum etc.) ; tulburări funcționale ale musculaturii (paralizii, reflux vezico-ureteral etc.). Sexul feminin este mult mai expus, din cauza conformației anatomice (uretră scurtă, deschisă într-o zonă intens contaminată) și din cauza gravidității. Sexul masculin este expus mai frecvent la vîrstă mai înaintată, din cauza hipertrofiei de prostată. Slăbirea mijloacelor generale de apărare favorizează, uneori, apariția și mai ales repetarea infecției urinare (diabet, renali cronici cu densitate urinară scăzută, imunodeprimați etc.). O altă condiție favorizantă este iritația mucoasei intestinale (constipație habituală, colită ulceroasă, diaree cronică etc.), cu permeabilizarea ei, pentru trecerea florei în sînge și de aci în căile urinare (sindrom enterorenal).

În contextul condițiilor favorizante, cauza declanșatoare, localizarea infecției pe căile urinare, se realizează în diferite moduri : *infecție ascendentă* (cel mai frecvent), prin propagarea florei bacteriene existente, în mod normal, pe mucoasa uretrală distală sau a florei de vecinătate, din regiunea anogenitală și din ambianța de spital (urinare, ploști, rufărie etc. contaminate) sau prin introducerea germenilor odată cu sondajele sau explorările endoscopice (infecție iatrogenă) ; *infecție hematogenă,* descendentă, prin însămînțare de la focare septice situate la distanță sau prin sindrom enterorenal ; *infecție limfogenă,* propagată de la focare de vecinătate din micul bazin.

Evoluția infecției urinare poate fi subclinică *(bacteriurie asimptomatică)* sau cu manifestări clinice de intensitate diferită, în funcție și de localizarea predominantă a procesului infecțios : localizările joase în *cistita (cistouretrita) acută ;* difuzare pe întinsul căilor urinare, cu participarea parenchimului interstițial renal, în *pielonefrita acută.* În cistită, pe prim plan sînt tulburările de micțiune (polakiurie, disurie, tenesme vezicale etc.), iar în pielonefrită manifestările generale domină tabloul clinic (febră, frisoane asociate cu lombalgii și tulburări urinare). Puseul acut al infecției urinare se poate vindeca fără urme sau poate recidiva de repetate ori, realizînd infecția urinară cronică cu puseuri acute frecvente. *Pielonefrita cronică* apare secundar, ca o consecință a acestor repetate infecții (există și pielonefrită cronică primitivă) și se manifestă clinic prin semne generale șterse (subfebrilitate, astenie, cefalee, anemie), lombalgii, tulburări urinare intermitente și semne de insuficiență renală cronică cu hipertensiune arterială. Prezentarea pielonefritei cronice și a tratamentului ei complex depășește cadrul prezentei lucrări, însă este bine ca aceasta să se aibă în vedere pentru manifestarea unei atenții în plus

Scanned with OKEN Scanner

acordată profilaxiei şi terapiei stadiului acut al infecţiei urinare.

Etiologie. Infecţiile urinare bacteriene (cele virale şi fungice sînt foarte rare, iar cele parazitare nu prezintă interes în ţara noastră) sînt dominate etiologic de germeni cu habitat intestinal (enterobacterii). În ordinea frecvenţei sînt implicaţi : *colibacilul* (60—80% din cazuri), *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus*, *enterococul*, mai rar *stafilococul* (alb sau auriu) etc. În infecţiile urinare secundare, care apar în special în serviciile de urologie, intervin mai ales germeni de spital, ca : *piocianic*, *proteus*, *stafilococ rezistent* etc.

Diagnostic. Clinic, infecţia acută urinară se manifestă prin apariţia unui sindrom febril infecţios, asociat cu manifestări urinare (uneori intense, alteori putînd chiar să lipsească), în condiţiile favorizante arătate mai sus.

Examenul bacteriologic este întotdeauna necesar atît pentru confirmarea diagnosticului, cît şi pentru conducerea tratamentului. Aspectul tulbure al urinii la emisie este de mare ajutor pentru clinician ; examenul este extrem de uşor de realizat şi totuşi se neglijează, atenţia fiind îndreptată mai mult către buletinul cu rezultatul examenului de laborator. Examenul urinii se referă la investigaţia sumară a albuminei, sedimentului şi pH-ului şi la investigaţia bacteriologică. Fiind un produs, care se contaminează de obicei odată cu trecerea prin porţiunea distală a uretrei, aprecierea rezultatului bacteriologic al urinii trebuie făcută cantitativ sau mai comod semicantitativ. Se apreciază ca nesemnificativă prezenţa bacteriuriei în număr de sub 10 000 germeni/ml şi ca avînd semnificaţie patologică numărul peste 100 000/ml ; cifrele intermediare necesită interpretări, în funcţie de situaţie şi impun repetarea examenului.

Pentru a se executa corect examenul bacteriologic al urinii, de importanţă hotărîtoare sînt modul de recoltare, de conservare şi de transport ale produsului la laborator. Recoltarea se face din mijlocul jetului („din zbor") în recipiente sterile, după o prealabilă toaletă cu apă şi săpun. Este de preferat ca recoltarea să se facă din urina de dimineaţă, care a stagnat peste noapte în vezică ; la nevoie, se însămînţează şi urina de peste zi, de preferat după o perioadă de 5—6 ore de la micţiunea precedentă. Recoltarea prin puncţie vezicală suprapubiană este de excepţie ; în mod normal, urina obţinută astfel este sterilă, deci nu este necesară pentru diagnostic urocultura cantitativă (intensitatea infecţiei poate fi apreciată însă şi prin numărul mai mare sau mai mic de germeni).

Recoltarea prin sondaj vezical este o greşeală dăunătoare bolnavului, care a dăinuit mult timp în practica medicală. Se invoca evitarea odată cu sondajul a trecerii urinii prin zone contaminate, ceea ce ar falsifica rezultatul în cazul recoltării micţionale, neglijîndu-se faptul că sonda introdusă în vezică pentru o „recoltare corectă" antrenează odată cu ea şi flora din zona contaminată a uretrei şi o introduce în vezică. De asemenea, se neglijează pericolul producerii infecţiei iatrogene prin introducerea acestei flore (de obicei floră rezistentă „de spital") în vezica urinară. Recoltarea urinii pentru urocultură cu ajutorul sondei este rezervată pentru cazuri de excepţie şi atunci impune măsuri de profilaxie, care vor fi prezentate mai jos.

Modalitatea recoltării urinii impune deci efectuarea uroculturii cantitative, care în principiu se face

Scanned with OKEN Scanner

însămînţînd pe un mediu solid în cutie Petri 0,1 ml din diluţia 1/100 de urină ; numărul coloniilor dezvoltate se înmulţeşte cu 1 000 pentru a se exprima cantitatea de germeni pe mililitru de urină. Mult mai uşor se pot efectua uroculturi semicantitative prin procedee simplificate (procedeul „uricult" foloseşte lame de plastic cu mediu nutritiv, care se cufundă în urină, densitatea coloniilor ce se dezvoltă permite o apreciere aproximativă cantitativă ; procedeul Căruntu Florin utilizează sticluţe mici, cu o cantitate redusă de mediu înclinat, pe care se prelinge urina de însămînţat).

Deoarece urina constituie un mediu propice multiplicării germenilor, nu se poate exprima corect un rezultat cantitativ decît împiedicînd multiplicarea care poate surveni după recoltare. Aceasta impune sau imediata însămînţare a produsului (posibilă pentru metodele semicantitative, greu de realizat în general) sau conservarea urinii în frigider pînă în momentul însămînţării.

Pentru depistarea bacteriuriei asimptomatice la persoanele susceptibile (gravide în special), se utilizează teste biochimice de „screening", bazate pe unele modificări chimice, care apar în urină prin dezvoltarea germenilor (testul nitriţilor, al catalazei şi al clorurii de trifeniltetrazoliu).

O apreciere utilă pentru diagnostic se poate obţine rapid prin bacterioscopie semicantitativă, colorînd cu Gram o cantitate constantă de urină nativă, adică atît cît se ia cu o ansă avînd diametrul de 5 mm, depusă pe o lamă de sticlă ; prezenţa a peste 5 germeni pe cîmpul microscopic al obiectivului de imersie este un argument pentru infecţia urinară. Urocultura este însă necesară pentru determinarea chimiosensibilităţii.

Modificările patologice ale urinii (albuminurie, leucociturie) ajută diagnosticul. Uneori, se poate izola microorganismul cauzal prin hemocultură (bacteriemie însoţitoare sau septicemie cu infecţie urinară). Participarea renală la procesul infecţios se poate decela prin creşterea anticorpilor serici faţă de antigenele colibacilului izolat din urină şi prin evidenţierea în urină a bacteriilor acoperite de anticorpi ; negativarea acestor reacţii are valoare în aprecierea evoluţiei favorabile a infecţiei sub un tratament eficient.

Pe lîngă examenele de laborator, care precizează diagnosticul infecţiei urinare, sînt necesare investigaţii paraclinice şi de laborator, care pun în evidenţă condiţiile favorizante (examen genital, radiografie renovezicală pe gol sau după injectarea substanţei de contrast, cistografie micţională etc.).

Tratament. În infecţiile urinare, se utilizează medicaţie antibacteriană (chimioterapice şi antibiotice) şi medicaţie simptomatică, pentru vindecarea puseului acut, şi măsuri pentru prevenirea recidivelor şi a complicaţiilor tardive, prin îndepărtarea cauzelor favorizante.

Medicaţia *simptomatică* urmăreşte să combată febra prin antitermice *(Aminofenazonă, Acid acetilsalicilic* etc.) şi durerile prin analgetice *(Algocalmin)* şi antispastice *(Lizadon, Scobutil,* în comprimate sau supozitoare ; papaverină, *Scobutil* şi *Scobutil compus,* administrate parenteral). Hidratarea orală (mai rar parenterală, în anumite situaţii) este de mare importanţă pentru asigurarea unui flux urinar, care ajută curăţirea depozitelor de mucus, fibrină şi leucocite şi contribuie la eliminarea germenilor ; este cu atît mai indicată cu cît există tendinţa bolnavilor de a

Scanned with OKEN Scanner

reduce aportul de lichide, pentru a evita micţiunile repetate dureroase, iar starea febrilă duce la deshidratare şi oligurie.

Bineînţeles, trebuie asigurată permeabilitatea căilor urinare ; în retenţia acută de urină, trebuie în prealabil îndepărtat obstacolul sau asigurată eliminarea urinară prin drenaj.

Tratamentul antimicrobian se face în următoarele condiţii :

— terapie de atac de aproximativ două săptămîni, adresat primoinfecţiei urinare sau puseului acut, care survine pe un fond cronic ;

— terapie de întreţinere sau profilactică, pe timp prelungit (6 luni sau cîţiva ani), care urmăreşte prevenirea recăderilor în formele cu tendinţă de cronicizare şi repetare a puseurilor acute ;

— terapia pre-, intra- şi postoperatorie, care însoţeşte intervenţiile chirurgicale pe rinichi şi pe căile urinare.

Alegerea substanţei antibacteriene trebuie să ţină seama de următoarele :

a) Spectrul de activitate antibacteriană trebuie să se suprapună etiologiei prevalente (colibacil, în primul rînd).

b) Eliminarea urinară trebuie să fie sub formă activă şi cu realizarea unor concentraţii mari.

c) Corelarea cu pH-ul urinar trebuie întotdeauna avută în vedere, în sensul alegerii unei substanţe cu activitate optimă la pH-ul urinar al bolnavului tratat sau modificării pH-ului (de obicei acidificare), în funcţie de însuşirile chimioterapicului.

Activitatea în funcţie de pH este optimă la :

— pH acid (5—6), pentru : acid nalidixic, nitrofurantoină, metenamină şi mandelamină şi unele peniciline ca : benzilpenicilină, meticilină şi oxacilină ;

— pH uşor acid (6—7), pentru : cotrimoxazol, polipeptide (polimixină B şi colistină), ampicilină şi carbenicilină ;

— pH neutru, pentru : sulfamide acute *(Neoxazol)* şi depozit *(Sulfametin, Sulfafenazol)*, rifampicină, cefalosporine şi cloramfenicol ;

— pH alcalin (8), pentru : aminoglicozide, eritromicină şi tetraciclină.

Diferenţa de activitate antibacteriană, în funcţie de valorile pH-ului, nu este foarte mare pentru toate substanţele, însă pentru acidul nalidixic, nitrofurantoină, metenamină şi mandelamină, frecvent utilizate în indecţiile urinare, este remarcabilă. De aceea, este deseori necesar să se acidifice urina ; se administrează pe cale orală clorură de amoniu *(Diurocard)*, metionină sau vitamina C, în doze mari (4—6—10 g/zi). În situaţiile, în care aceasta nu este posibil, ca în unele infecţii cu proteus, sau cu alţi germeni producători de urează, este necesar uneori să se recurgă pentru cîteva zile la antibiotice de tipul aminoglicozidelor, apoi se schimbă tratamentul, după ce s-a reuşit acidificarea urinii. Pentru alcalinizarea urinii, se recurge la bicarbonat de sodiu 4—8 g/zi.

d) Viteza de instalare a rezistenţei microbiene trebuie avută în vedere mai ales pentru durata tratamentului, care nu va fi prelungit peste 10—14 zile, pentru chimioterapicele şi antibioticele la care rezistenţa apare rapid *(Acid nalidixic, Rifampicină)* sau relativ rapid (aminoglicozide, eritromicină, tetraciclină şi uneori carbenicilină şi colistină).

e) Reacţiile adverse ale substanţelor antimicrobiene trebuie luate în consi-

Scanned with OKEN Scanner

derare mai mult decît în practica generală a antibioticoterapiei, dat fiind următoarele trei aspecte :

— Necesitatea unui tratament de durată şi a unor repetate cure de atac, ceea ce impune control atent al toxicităţii generale acumulate (urmărirea leucogramei, a probelor hepatice şi renale etc.) şi al apariţiei alergiei.

— Frecvenţa crescută a infecţiilor urinare la gravide, ceea ce impune alegerea unor substanţe fără risc asupra fătului ; se pot administra betalactamine (ampicilină, derivate de carbenicilină, cefalotină etc.), eritromicină şi mandelamină. Cu prudenţă, pe timp scurt şi doar în ultimele două trimestre ale sarcinii, se pot administra : gentamicină, colistină, sulfamide, nitrofurantoină şi eventual cloramfenicol. Prenatal însă sînt contraindicate sulfamidele şi cloramfenicolul, periculoase pentru copil, şi tetraciclina, mai ales administrată intravenos, periculoasă şi pentru mamă. Există păreri diferite privitor la pericolul real al substanţelor antimicrobiene în sensul efectului teratogen şi al altor efecte toxice asupra fătului. În astfel de situaţii, nu trebuie desigur să se ia în considerare numai datele statistice, prudenţa excesivă impunîndu-se chiar şi pentru raţiuni pur teoretice. Cîntărirea riscurilor în formele grave, care ameninţă viaţa mamei, decide în ultimă instanţă alegerea antibioticului celui mai activ.

— Infecţia urinară, care apare la bolnavi cu insuficienţă renală cronică, se tratează mai greu, pe de o parte, din cauza slabei concentrări urinare a antibioticului de către rinichiul deficient şi, pe de altă parte, din cauza nefrotoxicităţii unor medicamente antibacteriene şi (sau) a acumulării lor în doze toxice pentru organism. De aceea, se aleg substanţe cu toleranţă mai bună renală, ca ampicilina, cefalotina, eritromicina şi doxiciclina. La nevoie şi pe timp limitat, se poate recurge la aminoglicozide, sub riguros control al nivelului de antibiotic şi în doze şi mod de administrare corelate cu starea funcţională renală (vezi cap. „Generalităţi despre antibiotice").

P r a c t i c a tratamentului antimicrobian în infecţiile urinare :

Primoinfecţia sau puseul acut, după ce s-au luat uroculturi (în număr de 2—3), se tratează de obicei cu o sulfamidă acută ca *sulfafurazolul (Neoxazol),* în doze de 6 g/zi, la adult (în 4 prize) şi 100—200 mg/kilocorp/zi, la copil, timp de 4—6 zile ; tratamentul se continuă încă 6—10 zile cu doza redusă la 2/3 la adult. Se poate folosi însă şi o sulfamidă-depozit, ca *sulfametoxidiazina (Sulfametin),* care se administrează timp de 10—14 zile, la adult, în doză de 1,5 g în prima zi, 1 g în a 2-a zi, apoi 0,5 g/zi, iar la copil în doza de 17 mg/kilocorp/zi. O altă sulfamidă-depozit, care se poate folosi este *sulfafenazolul (Sulfafenazol),* care se administrează (în 2 prize/zi), la adult, în doză de 2—3 g în primele două zile, apoi 1 g/zi în continuare, iar la copil după vîrstă în doza de 1—2 g/zi în primele două zile, apoi doza se reduce la jumătate (prizele se dau de două ori pe zi). Este de preferat sulfamida acută, atunci cînd sînt motive de a se bănui intoleranţă sau alergie, şi cea depozit, în cazul bunei toleranţe, pentru comoditatea administrării. În locul sulfamidoterapiei se poate începe tratamentul de atac cu *acid nalidixic (Acid nalidixic,* Negram), în doză de 3—4 g/zi, la adult în patru prize, apoi 2—3 g/zi pînă la 2—3 săptămîni cel mult, din cauza apariţiei rapide a chimiorezistenţei ; la copil, doza este de 60 mg/kilocorp/zi, iar la sugar, este de 12 mg/kilocorp/zi. Nu se re-

Scanned with OKEN Scanner

comandă la nou-născuți. În cursul tratamentului, este necesar controlul pH-ului urinar și acidificarea urinii. Se poate începe tratamentul și cu *nitrofurantoină (Nitrofurantoin)*, în doza de 0,3—0,4 g/zi la adult, timp de 4—7 zile, apoi 0,1 g/zi ; la copil doza este de 5 mg/kilocorp/zi, 4—7 zile, apoi 2—3 mg/kilocorp/zi. Tratamentul cu nitrofurantoină se poate prelungi timp îndelungat ; nu trebuie asociată cu acidul nalidixic, fiind antagoniste ; este imperios necesar controlul pH-ului urinar și acidificarea urinii.

O ultimă alternativă în tratamentul de atac este *cotrimoxazolul* (Biseptol, Septrin, Sumetrolim, Bactrim), IV comprimate*/zi la adult, în două prize ; la copil, doza este de 30—50 mg/kilocorp/zi. Durata tratamentului este de 2 săptămîni și la nevoie, cîteva luni, în doze de patru ori mai mici. Spre deosebire de chimioterapicele precedente, cotrimoxazolul este bactericid ; este foarte activ, însă ar trebui cruțat de abuzul nestăpînit, pentru a-și păstra mai multă vreme calitățile deosebite ; din nefericire, spectrul lui de activitate a și început să se restrîngă.

Alegerea unuia din chimioterapicele prezentate (sulfamide, acid nalidixic, nitrofurantoină sau cotrimoxazol) se face în funcție de toleranță, de pH-ul urinar și de particularitățile terenului. Oricare din acestea realizează în urină (mult mai puțin în țesutul renal sau deloc, ca în cazul nitrofurantoinei) concentrații înalte, active față de majoritatea germenilor cauzali ai infecțiilor urinare. Sub influența unui tratament eficient, urina se clarifică și se negativează în 2—3 zile, în același timp cu dispariția febrei și a fenomenelor urinare. Tratamentul de atac se prelungește una sau cel mult două săptămîni. Se fac uroculturi de control în timpul tratamentului și după întreruperea lui. Rezultatul antibiogramei, care apare între timp, confirmă sau nu succesul terapiei instituite pe criterii empirice și statistice. Trebuie interpretat cu discernămînt rezultatul antibiogramei, în sensul că în urină se realizează concentrații mai mari decît cele care se găsesc în microcomprimatele folosite (deși pentru infecții urinare acestea sînt în doze de 5—10 ori mai mari decît cele utilizate în alte infecții) ; de asemenea, *in vivo*, sulfamidele și cotrimoxazolul pot fi mai active decît apar *in vitro*, situație în care pot fi stînjenite de un inocul prea bogat sau de substanțe inhibitorii din mediu (peptonă).

Dacă boala nu este influențată în cîteva zile de chimioterapicele administrate, acestea se vor schimba, în funcție de antibiogramă, fie că este un colibacil rezistent, fie că este alt germen (proteus, enterococ, stafilococ etc.). Se recurge, după caz, la : *ampicilină*, 2—6 g/zi, la adult, 100—200 mg/kilocorp/zi, la copil ; *cefalotină, cefazolină* sau *cefalexină*, aceasta din urmă pe cale orală, celelalte două pe cale parenterală, 1,5—2,4 g/zi la adult, 20—40—60 mg/kilocorp/zi, la copil ; *terizidonă* (Urovalidin), 1 g/zi la adult, 10—15 mg/kilocorp/zi, la copil, în 3—4 prize pe zi ; *oxacilină, eritromicină, aminoglicozide, carbenicilină* și derivate, *colistină* etc. Tratamentul durează de asemenea 7—10, maximum 14 zile.

Tratamentul de atac este suficient în infecțiile urinare la primul puseu

* Un comprimat pentru adulți conține 400 mg sulfametoxazol și 80 mg trimetoprim. Un comprimat pentru copii conține 100 mg sulfametoxazol și 20 mg trimetoprim. Pentru copii există și un produs prezentat sub formă de sirop (Sumetrolim).

Scanned with OKEN Scanner

sau în cele cu rare recidive în antecedente. În cazul celor cu tendinţă la frecventă repetare şi cu evoluţie cronică, se recurge la *tratamentul profilactic, de întreţinere,* care durează 2—6 luni sau chiar cîţiva ani. Se aleg chimioterapice în doze mici şi cu toleranţă bună la administrarea prelungită : *nitrofurantoină,* 25—50—100 mg/zi, în funcţie de vîrstă ; *cotrimoxazol,* 0,25—0,50 g/zi ; *metenamină,* 1—1,5 g/zi (10—20 mg/kilocorp/zi, la copil) ; *mandelamină,* 2—4 g/zi (30—50 mg/kilocorp, la copil). Cu excepţia cotrimoxazolului, celelalte chimioterapice, în special ultimele două, nu au acţiune antibacteriană decît în mediu acid, de aceea se controlează pH-ul urinar acidificîndu-se urina la nevoie.

La sfîrşitul curei prelungite, pe parcursul căreia se fac uroculturi, hemograme, alte examene biochimice şi clinice de control, se continuă o profilaxie nespecifică cu diureză mare, şi evitarea retenţiei vezicale etc. Aceste măsuri sînt indicate şi la sfîrşitul curei de atac, în cazurile care nu necesită chimioprofilaxie.

Tratamentul antibacterian însoţitor al intervenţiilor chirurgicale pe căile urogenitale infectate cu germeni de spital, ca şi tratamentul cazurilor de infecţii secundare cu germeni de spital se face de preferat cu asocierea *gentamicină* + *cefalotină* (sau cotrimoxazol). Intervenţia este precedată de antibioticoterapie cu 2—3 zile şi este urmată încă de 7—10 zile de tratament. În felul acesta, se face şi profilaxia şocului endotoxinic intraoperator.

În infecţia urinară cu proteus indolpozitiv şi mai ales cu piocianic, antibioticul se alege în funcţie de antibiogramă (gentamicină, carbenicilină, colistină, polimixină B, cotrimoxazol etc.). În general, se evită asocierea unor chimioterapice şi antibiotice în cazuri cu insuficienţă (deficienţă) renală, pentru a se evita acumulările toxice. În infecţia cu stafilococ, se recurge la penicilina G, în cazurile foarte rare cauzate de stafilococi neproducători de penicilinază, şi la peniciline semisintetice rezistente la penicilinază (oxacilină) în celelalte, mult mai frcevente ; se realizează concentraţii utile bactericide atît în ţesutul renal, cît mai ales în căile urinare.

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice, care survine destul de frecvent la gravide, în special în perioada antenatală se face cu un chimioterapic timp de o săptămînă (sulfamidă de preferat, în funcţie de vîrsta sarcinii), dat fiind posibilitatea ca aceste bacteriurii să evolueze în aproape 30% din cazuri către o pielonefrită (J. Hargreaves). În bacteriuriile asimptomatice, care survin la femei în vîrstă, se recurge de obicei la creşterea diurezei şi la acidifierea urinii, fără chimioterapice. Bacteriuriile care survin la copii, de obicei la fete, se tratează prelungit, cu chimioterapice sub control periodic funcţional şi radiologic al rinichiului. Măsuri speciale de igienă, cu evitarea infecţiei urinare ascendente cu flora anovaginală intră în ansamblul de profilaxie nespecifică a infecţiei urinare.

Tratamentul antibacterian al infecţiei urinare, fie că se adresează numai puseului acut, ca în cura de atac, fie că vizează şi prevenirea altor puseuri, ca în cura profilactică de întreţinere, trebuie asociat cu măsuri menite să înlăture cauzele favorizante ale infecţiei. Pe lîngă creşterea fluxului urinar (la cel puţin 2 litri pe zi), prin ingerarea suficientă de lichide şi pe lîngă asigurarea unui

Scanned with OKEN Scanner

tranzit intestinal normal (pentru evitarea sindromului enterorenal), se procedează la intervenţii de specialitate *(urologică,* pentru corectarea malformaţiei, a ptozei şi îndepărtarea obstacolului : calcul, adenom de prostată etc. ; *ginecologică,* pentru corectarea tulburărilor de statică uterină, a rupturilor de perineu, pentru asanarea focarelor septice pelviene etc.). Mai greu se pot corecta tulburările funcţionale vezicale, survenite în traumatisme şi în boli degenerative nervoase, care produc paralizie vezicală.

Profilaxia infecţiilor urinare este o latură deosebit de importantă şi de eficientă, care uneori se neglijează în mod condamnabil. Educaţia sanitară cu dobîndirea de timpuriu a deprinderilor igienice au valoare mai ales la anumite vîrste sau perioade (copil mic în special fetiţele ; perioada activităţii sexuale la femeie — pentru evitarea aşa-numitelor „infecţii urinare ale lunii de miere" ; perioada graviditătii, vîrsta înaintată, în special la bătrîni retenţionişti urinari de cauză prostatică, netratată din timp etc.).

În spitale, în special în secţiile de urologie sau de boli de femei, combaterea infecţiilor intraspitaliceşti prevede evitarea supraaglomerării saloanelor, posibilitatea dezinfecţiei periodice a spaţiilor, respectarea cu stricteţe a tehnicii aseptice şi dezinfecţia corectă a inventarului moale, a materialelor de igienă personală (în special urinare şi ploşti), a instrumentarului medical (sonde, canule etc.). Este greşită încrederea acordată dezinfecţiei cu raze ultraviolete (care nu sînt penetrante) şi dezinfecţiei cu detergenţi cationici *(Bromocet),* care sînt inactivi faţă de bacilii gramnegativi şi încrederea nejustificată în chimioprofilaxia preoperatorie cu antibiotice în chirurgia aseptică (M. G. Balş).

Practicarea cateterismului vezical nu trebuie să devină mijloc de însămînţare a căilor urinare cu germeni de spital. Pentru aceasta, este necesar să se restrîngă cateterismul numai la indicaţiile absolut obligatorii, iar cînd se face să se procedeze aseptic ca în actul chirurgical (sterilizarea sondei, umectarea ei cu soluţii uleioase sterile, manipularea cu mîna protejată de mănuşă sterilă sau cu tifon steril sau — mai bine — cu un manşon ce joacă de-a lungul sondei, procedeu Fl. Căruntu ; prealabila spălare şi dezinfecţie a meatului etc.) ; în sfîrşit, înainte de a se scoate sonda este obligatoriu să se introducă o soluţie 0,02% de clorhexidină (Hibitane) sau nitrat de argint 1/5 000 sau un antibiotic bactericid de felul neomicinei sau kanamicinei 0,05—0,1 g în 5—10 ml ser fiziologic. În acest fel, flora bacteriană din porţiunea distală a uretrei, care a fost introdusă odată cu sonda, va fi inactivată, prevenindu-se infecţia iatrogenă.

Cînd este nevoie de un drenaj vezical prelungit, nimic nu este mai periculos pentru bolnav decît introducerea capătului distal al sondei într-un urinar aşezat sub pat. Este obligatoriu să se facă drenaj închis sau semiînchis cu tubulură şi flacon sterile, avînd filtru de aer, iar de-a lungul tubului să se intercaleze o „supapă bacteriologică" sterilizată (ca un picător de perfuzor). Drenajul închis ermetic în pungi sterile de plastic, care apoi se aruncă, este cel mai comod.

Corectarea şi îndepărtarea tuturor factorilor favorizanţi ai infecţiei urinare amintite mai sus reprezintă un alt capitol important în profilaxia infecţiilor urinare.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

CĂRUNTU F., HAGIESCU LUCIA — Tehnică simplificată de urocultură semicantitativă, *Viaţa med.*, 1976, *23*, 243.

CĂRUNTU F. şi colab. — Infecţii urinare recidivante şi cronice. Atitudinea de diagnostic şi terapie în 63 cazuri, *Viaţa med.*, 1978, *25*, 113.

CĂRUNTU F., CĂRUNTU VERONA — Vademecum de boli infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.

DUMINICĂ A., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

HARGREAVES JANE — Investigation of bacteriuria in pregnancy and its treatment with sulphamethizole. *Practit*, 1977, *218*, 718.

ROBINS D. G. şi colab. — Urine microscopy as an aid to detection of bacteriuria, *Lancet*, 1975, *7*, 905, 476.

STAMEY A. THOMAS şi colab. — Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystale and trimethoprim — sulphamethoxazole in urinary infections, *New Engl. J. Med.*, 1977, *296*, 78.

Infecţii hepatobiliare

Procesul infecţios poate afecta *parenchimul hepatic* în mod difuz (hepatite) sau localizat (abces hepatic) ori *căile biliare* intrahepatice (angiocolită sau colangită şi colangiolită, în canalele, respectiv canaliculele biliare) şi (sau) extrahepatice (colecistită).

Infecţii hepatice. Pot să apară primar sau secundar ; cele *primare* sînt cauzate cel mai adesea de agenţi virali specifici ; vor fi prezentate la hepatita acută virală. Celelalte hepatite difuze, *secundare*, care apar în infecţii cu spectru polietiologic (septicemii, endocardite, pneumonii severe) sau alte boli infecţioase şi parazitare (leptospiroză, salmoneloze, malarie, trichineloză etc.) reprezintă complicaţii ale acestor infecţii şi au o patogenie complexă. Tratamentul lor se face în cadrul bolii respective. Evoluţia prelungită, cu apariţia unor modificări histopatologice caracteristice, aşa cum se realizează în hepatitele granulomatoase, poate recunoaşte şi cauze infecţioase (tuberculoză, bruceloză etc.), alături de altele neinfecţioase (sarcoidoză, berilioză, boli limfoproliferative etc.).

Abcesul hepatic este o supuraţie intrahepatică de cauză bacteriană sau amibiană şi cu incidenţă foarte rară. Etiologia bacteriană cuprinde în primul rînd coliformi, apoi proteus, piocianic, stafilococ, streptococ şi anaerobi (bacili gramnegativi şi grampozitivi, coci grampozitivi) ; uneori, etiologia este asociată. Localizarea hepatică a infecţiei survine în urma unor angiocolite supurative (cu formarea mai multor abcese) sau hematogen, cu punct de plecare din alte focare septice din teritoriul portal. Evoluţia clinică este severă, cu febră ridicată, frisoane, stare generală alterată şi semne hepatice : durere, modificări de volum, subicter, tulburări digestive etc. Letalitatea este foarte mare (50—90%), în funcţie de precocitatea tratamentului. Diagnosticul clinic este imposibil, în absenţa unor investigaţii paraclinice (radiografie, scintigrafie, ecografie hepatică) şi de laborator (leucogramă, V.S.H., tubaj duodenal, hemoculturi etc.). Tratamentul antibiotic şi drenajul chirurgical trebuie aplicate cît mai repede. Se asociază antibiotice active pe coliformi şi anaerobi : gentamicină + cefalotină + lincomicină (sau metronidazol) sau alte asocieri, în funcţie de evoluţie şi mai ales de

Scanned with OKEN Scanner

antibiograma agentului patogen izolat (cînd aceasta a fost posibil). Tratamentul se continuă şi postoperator timp de 2—3 săptămîni, odată cu menţinerea unui drenaj eficient.

Chistul hidatic hepatic suprainfectat evoluează mai grav şi poate fi diagnosticat ceva mai uşor decît abcesul primitiv hepatic, avînd la dispoziţie şi teste de laborator specifice pentru echinococoză : i.d.r. Casoni, reacţii serologice. De mare ajutor pentru suspiciunea bolii sînt manifestările alergice de tip urticarian, eozinofilia sanguină şi, mai ales, investigaţiile radiologice (care decelează calcificări arciforme în peretele chistului). Tratamentul este chirurgical asociat cu antibiotice, în funcţie de infecţia bacteriană supraadăugată.

Abcesul hepatic amibian este excepţional la noi în ţară. Diagnosticul se face pe date epidemiologice (poate să apară la 10—20 de ani după infecţia amibiană intestinală, care însă poate lipsi din antecedente). Datele clinice sînt similare cu cele din abcesul hepatic, evoluţia este mai blîndă, cu o stare generală mai puţin gravă. Datele de laborator se sprijină în special pe diagnosticul imunobiologic. Tratamentul medical este eficient (rareori este necesară evacuarea prin puncţie şi intervenţia chirurgicală) şi se face cu *metronidazol* 4—5 tablete de 0,20 g/zi, timp de 7—10 zile ; se poate asocia clorochină timp de 2—4 săptămîni. În unele cazuri, se recurge la injecţii cu clorhidrat de emetină 60 mg/zi, timp de 5—10 zile. Dat fiind raritatea extremă a cazurilor care apar la noi, diagnosticul nu se face în stadiul clinic, ci numai intraoperator, urmînd să se aplice tratament antiparazitar după evacuarea şi drenarea abcesului.

Infecţii biliare. Aceste infecţii sînt destul de frecvente în practică, alcătuind un domeniu de cooperare medico-chirurgicală. Importanţa lor rezidă în frecvenţa mare, în implicaţiile chirurgicale — uneori de urgenţă — pe care le ridică, complicaţiile infecţioase severe care pot să apară (şoc gramnegativ, supuraţii intrahepatice şi de vecinătate) şi în urmările posibile (scleroze postinfecţioase, hepatite satelite etc.).

În *etiologia* infecţiilor biliare, intervin mai ales bacteriile : colibacil, enterococ, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, piocianic, Serratia, bacili anaerobi (Bacteroides, Clostridium perfringens), stafilococ. Etiologia poate fi parazitară : Lamblia, Strongiloides etc.

Modul de infecţie se face : *ascendent* (prin ascensionarea florei intestinale din duoden în căile biliare, favorizată de anaciditate gastrică, hipotonia sfincterului Oddi şi de existenţa unor anastomoze bilio-digestive cu reflux) ; *hematogen* (pe calea circulaţiei nutritive prin artera hepatică, mai ales pe calea circulaţiei funcţionale portale din teritoriul respectiv) ; *limfogen* (propagarea prin anastomoze de le cec, apendice, anexe) şi *direct* (prin traumatisme şi intervenţii chirurgicale).

În mod normal, grefarea şi înmulţirea germenilor în bilă sînt stînjenite de fluxul biliar continuu din căile intrahepatice, de dinamica normală a bilei din căile extrahepatice şi de celelalte mijloace locale din apărare. Bila, prin componentele ei, este un mediu propice de dezvoltare pentru unii germeni (salmonele), dar defavorizează pe alţii (stafilococul de exemplu).

Infecţia biliară nu apare decît în *condiţii favorizante*, care realizează stază biliară. Staza parţială poate fi consecinţa dereglării *funcţionale* a

Scanned with OKEN Scanner

progresiunii bilei prin căile intrahepatice, așa cum deseori se întîmplă în convalescența hepatitei acute virale sau în evoluția hepatitelor cronice (diskinezia biliară). Cauzele obstructive *lezionale* (organice) din lumenul căilor biliare (litiază, paraziți, depozite inflamatorii etc.), din peretele lor (inflamații, neoformații) sau din afara lor, prin compresie (neoformație, adenopatie etc.) se pot localiza în funcție de natura lor de-a lungul căilor intra- și, mai ales, extrahepatice (canale hepatice, colecist și cistic, coledoc, ampula vateriană) și realizează staza biliară completă sau parțială, pe care se grefează cu ușurință infecția sau infestarea. În funcție de natura funcțională sau organică, care a cauzat staza biliară, infecțiile biliare se consideră medicale sau chirurgicale, avînd sancțiune terapeutică medicală ori medico-chirurgicală.

Diagnosticul infecțiilor biliare se face pe baza simptomatologiei clinice, care se poate diferenția în funcție de localizare ; în angiocolită : febră, frisoane, hepatalgie difuză și uneori icter ; în colecistită : febră, dureri în regiunea colecistică și, mai rar, icter (aspectul este intricat în angiocolecistita acută).

Formele clinice variază de la cele ușoare pînă la cele severe (angiocolită supurată cu șoc gramnegativ, colecistită acută cu iminență de perforație), impunînd măsuri terapeutice medicale (tratamentul șocului) sau chirurgicale (colecistita acută litiazică) de mare urgență. La semnele clinice ale infecției biliare, se adaugă cele legate de condiția favorizantă, care întregesc tabloul clinic (hepatită cronică, litiază, neoplazii, malformații etc.) ; sînt necesare investigații paraclinice și de laborator în această direcție.

Precizarea etiologică a infecției nu este accesibilă deseori : hemocultura poate ajuta în puține cazuri (trebuie făcută pe medii aerobe și anaerobe).

Tubajul duodenal poate aduce informații utile, însă în multe cazuri este greu tolerat sau chiar contraindicat. Pledează pentru o infecție biliară aspectul tulbure cu flocoane de mucus al bilei A, dar mai ales al bilei B (dacă este prezentă) sau al bilei C ; în sedimentul în stare proaspătă se văd frecvente leucocite, eventual lamblii sau alți paraziți, iar pe frotiul colorat cu Gram se văd germeni cu aceeași semnificație ca în bacterioscopia urinii din infecțiile urinare ; culturile se fac pe medii adecvate și trebuie interpretate cantitativ. Prezența cîtorva colonii de enterobacterii sau alți germeni trebuie privită cu rezervă în bila recoltată prin sondaj duodenal, existînd numeroase posibilități de contaminare cu germeni din rinofaringe, din stomac, din tub, de pe tegumente etc. Datele bacteriologice cu corectivul cantitativ trebuie judecate în contextul clinic și în funcție de acesta se pot lua în considerare pentru dirijarea tratamentului antibiotic.

Tratamentul infecțiilor biliare este medical și chirurgical. Cel medical se adresează în primul rînd infecției, iar cel chirurgical obstrucției biliare și evacuării și drenajului colecțiilor purulente. Colaborarea medico-chirurgicală se impune atît pentru rezolvarea episodului acut infecțios, cît și pentru îndepărtarea condițiilor favorizante, care pot menține pericolul infecției și al complicațiilor tardive indelebile. Tratamentul medical folosește medicație antibacteriană, antialgică sau spasmolitică, coleretică și de susținere hepatică (și renală în unele cazuri).

Scanned with OKEN Scanner

Repausul la pat este obligatoriu, deoarece permite o supraveghere clinică permanentă şi asigură condiţii pentru solicitarea minimă a ficatului.

Dieta alimentară se stabileşte în raport cu febra, tulburările digestive (greţuri, vărsături, intoleranţă gastrică) şi impasul hepatobiliar. Este uneori necesar să se asigure şi parenteral aportul hidromineral şi caloric. În afara perioadei de supraveghere chirurgicală, deci în infecţiile medicale (angiocolite şi colecistite nelitiazice) o bună hidratare (orală şi, la nevoie, parenterală) asigură un flux crescut, îndepărtînd staza şi contribuind la diminuarea infecţiei. În formele uremigene ale angiocolitei, dieta ţine seamă de participarea renală şi extrarenală, care antrenează cifre uneori foarte crescute de azotemie.

Medicaţia antialgică este diferită : în angiocolită în care durerea este redusă, ca o jenă surdă difuză, sînt suficiente antialgice obişnuite *(Algocalmin,* oral, parenteral, în supozitoare), antispastice orale *(Lizadon, Scobutil)* şi aplicarea de comprese alcoolizate pe regiunea hepatică ; în colecistită (în special litiazică), în care durerea este foarte intensă (colică biliară), necesită administrarea parenterală (intravenoasă) de antialgice *(Algocalmin)* şi antispastice *(Papaverină, Scobutil compus, Sulfat de atropină).* În cazurile care ameninţă cu abdomen acut, medicaţia antialgică trebuie administrată cu prudenţă, pentru a nu se masca primele semne ale iritaţiei peritoneale. În colecistitele acute, se aplică pungă cu gheaţă în regiunea prehepatică. Este contraindicată morfina şi derivatele ei, deoarece produce spasm al sfincterului Oddi.

Tratamentul antiemetic se face cu *proclorperazină (Emetiral,* supozitoare de 5 sau 25 mg, drajeuri de 5 mg), în doză de 10—20 mg/zi oral, 25 mg/zi, rectal, la adult ; 0,5 mg/kilocorp, oral, 5 mg/zi, rectal, la copil. La copil, după doze mari şi în stări de deshidratare pot să apară după proclorperazină *(Emetiral)* reacţii extrapiramidale. Se mai pot utiliza : *tietilperazina (Torecan,* 3 drajeuri/zi sau 1—2 fiole în injecţii i.m.), *metoclopramida* (Reglan, comprimate de 10 mg şi fiole de 10 mg, 3 comprimate/zi sau o fiolă în injecţii i.m. sau lent i.v., repetată la nevoie).

Medicaţia coleretică este contraindicată în colecistita acută şi în angiocolită la începutul bolii, fiind necesară însă în perioada de remisie a angiocolitei, pentru creşterea secreţiei biliare şi fluidificarea ei, ceea ce asigură un flux crescut de bilă. Se utilizează medicamente de origine vegetală, ca, extractul de Cynara scolimus *(Anghirol),* extractul de boldo *(Boldocolin),* de origine animală, ca bila uscată de bou *(Colebil)* ori de sinteză ca acidul dehidrocolic *(Fiobilin),* feniletilcarbinolul *(Carbicol).* De asemenea, se pot utiliza şi alte produse pe bază de sulfat de magneziu, cu acţiune colecistokinetică *(Peptocolin,* prafuri Bourget etc.) sau soluţii de uleiuri eterate cu acţiune coleretică, antispastică (Rowachol). Foarte utile sînt în angiocolite, în perioada de remisie, drenajele biliare prin tubaje duodenale repetate, cu introducerea în duoden a 40—60 ml de lapte călduţ înainte de scoaterea sondei.

Medicaţia de *susţinere hepatică* se face prin perfuzii cu glucoză izotonică, vitamine etc. alături de repaus şi de regim alimentar.

Tratamentul *şocului endotoxinic* şi al insuficienţei renale, care pot să apară în infecţiile biliare, a fost prezentat în partea generală.

Tratamentul antibacterian este in-

Scanned with OKEN Scanner

dicat în toate infecţiile biliare ca primă măsură terapeutică în angiocolite şi ca adjuvant obligatoriu al intervenţiei în infecţiile biliare chirurgicale. Alegerea antibioticului trebuie să ţină seama de spectrul de activitate, care să acopere flora mai frecvent implicată (coliformi, proteus, enterococ şi anaerobi) şi de datele farmacocinetice (concentrare activă în bilă), hepatotoxicitate redusă. Trebuie remarcat că obstrucţia şi staza biliară, care antrenează infecţia, influenţează negativ şi concentrarea antibioticelor în bilă. În aceste cazuri, antibioticoterapia în doze mari, bactericide, pe cale intravenoasă (s-a încercat şi administrarea „ţintită" în ficat pe vena ombilicală) realizează niveluri eficiente sistemice, care previn diseminarea infecţiei biliare (sub tensiune) şi permit intervenţia chirurgicală la adăpostul riscurilor toxico-septice.

Dintre antibioticele, care se concentrează în bilă, în care realizează niveluri de 5—10—100 de ori (chiar şi mai mult) mai mari decît sînge sînt : *ampicilina, rifampicina, eritromicina, lincomicina şi clindamicina, tetraciclina, penicilina G* şi *oxacilina.* În funcţie de spectrul antibacterian şi de celelalte însuşiri, aceste antibiotice sînt indicate în infecţiile biliare medicale, lipsite de obstrucţie sau cu obstrucţie parţială.

Următoarele substanţe antibacteriene : aminoglicozidele (în special gentamicina), cefalosporinele (cefalotina, cefazolina şi cefaloridina, aceasta din urmă în absenţa atingerii renale), cotrimoxazolul şi polipeptidele (colistină şi polimixina B) sînt indicate în infecţiile biliare obstructive (alături de intervenţie), deoarece realizează concentraţii sistemice înalte (de acelaşi nivel în bilă) şi sînt active faţă de flora bacteriană cu rol etiologic în aceste infecţii.

În mod practic, în angiocolitele acute se administrează *ampicilină,* în doze medii, parenteral, apoi oral, timp de 7—10 zile ; în lipsă sau la persoane alergice, se recurge la tetraciclină 2—3 g/zi, pe cale orală, şi în aceeaşi durată. În situaţii speciale, se poate utiliza rifampicina, eritromicina, eventual un aminoglicozid sau cotrimoxazolul (acesta din urmă ca şi rifampicina este periculos în cazuri cu atingere hepatică importantă).

În colecistitele acute, se preferă asocierea de ampicilină + un aminoglicozid ; în suspiciunea unei participări anaerobe, se asociază metronidazol. După intervenţie, cu care ocazie s-au făcut recoltări bacteriologice, se corectează tratamentul în funcţie de antibiogramă.

Profilaxia infecţiilor hepatobiliare bacteriene se adresează, în primul rînd, îndepărtării cauzelor favorizante prin recunoaşterea şi tratarea lor cît mai precoce. După vindecarea unui puseu de infecţie biliară, prevenirea recidivelor se face asigurînd prin diferite mijloace un flux biliar normal (dietă, ceaiuri diferite, cură hidrominerală în staţiuni etc.).

Bibliografie

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BUCUR G. — Patologia clinică a veziculei şi căilor biliare, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

CĂRUNTU F., CĂRUNTU VERONA — Vademecum de boli infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.

DANCU I., ANGELESCU M. — Amibiază cu abcese hepatice multiple, *Viaţa med.,* 1974, *21,* 507.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

Alte infecţii cu spectru polietiologic

În capitolele precedente, au fost prezentate infecţii cu variate etiologii, care afectează întregul organism (infecţii sistemice : septicemii şi endocardite) sau care au importanţă deosebită prin gravitate (meningite şi encefalite) sau prin marea răspîndire (infecţii respiratorii, urinare şi hepatobiliare) ; infecţiile digestive nespecifice, de asemenea foarte răspîndite, vor fi prezentate împreună cu alte infecţii digestive specifice, de care deseori sînt greu de diferenţiat clinic.

Tratamentul în infecţiile polietiologice prezentate anterior se face îndeosebi în secţiile de boli infecţioase, fiind mai strîns legate de patologia infecţioasă. A reieşit însă utilitatea colaborării interdisciplinare atît de ordin medical (cardiolog, pneumolog, nefrolog, orelist), cît şi de ordin chirurgical (urolog, chirurg, neurochirurg) în îngrijirea acestor boli.

În continuare, va fi trecut în revistă foarte succint tratamentul antiinfecţios al unor infecţii cu spectru polietiologic avînd alte localizări, care sînt de obicei spitalizate sau îngrijite de alte specialităţi : infecţiile genitale acute şi infecţiile cutanate şi ale părţilor moi. Sînt lăsate deoparte bolile cu tablou clinic caracteristic şi etiologie unitară (gangrena gazoasă, erizipel, cărbune), care sînt prezentate în alte capitole, în funcţie de poarta de intrare.

Infecţii genitale acute

Infecţii genitale acute ale femeii. Aceste infecţii sînt deosebit de importante prin : frecvenţă, uneori gravitate şi urmări, care pot afecta reproducerea. Lăsînd deoparte infecţiile organelor genitale externe, entităţile nosologice care pun probleme de evoluţie şi tratament sînt : endometrita, metroanexitele acute, pelviperitonita şi mai ales avortul septic.

În *conduita terapeutică* trebuie să se ţină seama de :

— potenţialul masiv de diseminare a infecţiei uterine, îndeosebi în condiţiile de vascularizare din puerperiu (post abortum, post partum), cu realizarea unor focare supurate de vecinătate (piosalpinx etc.), flebite periuterine sau la distanţă (cerebrale), septicemii şi şoc endotoxinic ;

— flora bacteriană implicată este variată, deseori asociată (bacili gramnegativi, stafilococ auriu, bacteroizi etc.) şi de cele mai multe ori rezistentă la multe antibiotice.

De aceea, tratamentul antibacterian trebuie să fie precoce, masiv şi eficient faţă de etiologia implicată ; el va fi început empiric pe criterii statistice şi apoi va fi corectat, în funcţie de rezultatul antibiogramei.

Se impune mai multă insistenţă în practicarea investigaţiilor bacteriologice. Se cercetează secreţia recoltată din colul uterin (nu secreţia vaginală !), puroi şi hemoculturi, pe medii aerobe şi anaerobe ; examenul frotiului din secreţie şi puroi este obligatoriu, deoarece el furnizează în cîteva minute preţioase relaţii despre reacţia celulară şi despre calitatea şi cantitatea microorganismelor din produs. Determinarea chimiosensibilităţii agentului etiologic izolat aduce întotdeauna o indicaţie de valoare în conducerea tratamentului antimicrobian.

Terapia etiologică se asociază cu măsuri terapeutice de mare urgenţă şi de importanţă vitală : combaterea

Scanned with OKEN Scanner

şocului infecţios şi a hemoragiei. Intervenţia chirurgicală aplicată din timp în situaţii care o reclamă condiţionează evoluţia favorabilă (chiuretajul cavităţii uterine, evacuarea colecţiilor purulente, histerectomia).

Alegerea antibioticelor se face în funcţie de localizarea infecţiei, de forma clinică şi — bineînţeles — de etiologie (presupusă sau confirmată).

Metroanexitele acute sînt determinate mai ales de colibacili, dar şi de alţi bacili gramnegativi, de gonococ şi de stafilococ. Se recurge în tratament la diferite asocieri, ca : penicilină G (doze medii) + kanamicină (sau cotrimoxazol) ; cloramfenicol + kanamicină (sau cotrimoxazol). Din aceste asocieri, kanamicina sau un alt aminoglicozid şi cotrimoxazolul sînt active faţă de bacilii gramnegativi şi cocii grampozitivi (inclusiv stafilococul) şi cocii gramnegativi. Penicilina G sau eritromicina sau cloramfenicolul sînt active printre altele faţă de cocii grampozitivi şi cocii gramnegativi şi faţă de anaerobi (dintre ei, faţă de bacteroizi, este activ numai cloramfenicolul).

Asocierile de mai sus sînt de preferat vechii asocieri frecvent folosită : penicilină + streptomicină, mult mai puţin activă.

Se poate recurge la monoterapie cu cefalotină, care de obicei dă rebultate foarte bune, mult mai bune decît monoterapia cu ampicilină (al cărui spectru s-a modificat destul de mult).

În metroanexitele severe cu peritonism şi în pelviperitonite, se recomandă asocierea oxacilină + gentamicină, eventual cotrimoxazol, în doze mari.

Avortul septic (trebuie considerat ca atare orice avort incomplet, chiar dacă nu prezintă semnele unei infecţii). La ansamblul de măsuri terapeutice, amintite mai sus şi aplicate în funcţie de stadiul anatomoclinic şi forma clinică, se adaugă antibioticoterapia. În formele medii, fără stare de şoc şi hemoragie, se administrează diverse asocieri ca cele de mai sus pe timp de 4—6 zile.

În cazurile severe (cu şoc, hemoragie, septicemie), se asociază în doze mari şi în administrare parenterală, de preferat intravenos, şi pe timp prelungit, fără a se tot schimba antibioticele fără temei clinic, asocierea : penicilina G + oxacilină + gentamicină + metronidazol. Unii renunţă la penicilina G, care este înlocuită de oxacilină în doze mari, şi utilizează asocierea oxacilină + gentamicină + cotrimoxazol + metronidazol. Antibioticoterapia iniţială se va schimba numai în funcţie de evoluţia clinică şi rezultatele de laborator interpretate cu discernămînt (vezi cap. „Septicemii").

Infecţii genitale acute ale bărbatului. Acestea sînt mai puţin frecvente şi mult mai puţin severe ca cele ale femeii.

Uretritele survin la ambele sexe, însă manifestările sînt mai pregnante la bărbat. După etiologie se împart în uretrite gonococice (specifice) şi uretrite negonococice (nespecifice), cauzate de diverşi agenţi patogeni : bacterii (bacili gramnegativi enterali, stafilococi, streptococi, enterococi, forme L ale neisseriilor etc.), chlamidii (uretritele cu incluzii), micoplasme, fungi (Candida albicans) şi protozoare (Trichomonas vaginalis).

Tratamentul antibiotic al gonoreei acute se face cu unul din următoarele antibiotice : penicilină G, ampicilină, spectinomicină (antibiotic activ numai asupra gonococilor), cotrimoxazol, tetraciclină, rifampicină etc.

Scanned with OKEN Scanner

Schemele de tratament sînt diferite : „minut tratament" cu penicilină G sau cu ampicilină, precedate cu 1/2 oră de administrarea de 1 g de probenecid ; rifampicină etc. ; tratamente de 3—4 zile sau de 5—7 zile etc. (Se vor consulta manualele de specialitate şi se vor respecta instrucţiunile M.S. privind tratamentul gonoreei acute la bărbat, la femeie, al uretritei postgonoreice şi al gonoreei cronice).

Tratamentul uretritelor negonococice se face în funcţie de etiologie şi de formă clinică (primară sau recidivată). Se administrează, în funcţie de antibiogramă, unul din următoarele antibiotice, timp de 6—8 zile : eritromicină, tetraciclină, kanamicină sau cotrimoxazol. Se asociază tratament local cu antibiotice ori cu chimioterapice : creioane cu nitrofurazonă 0,2%, aplicaţii sau instilaţii cu neomicină + bacitracină (Nebacetin), creioane uretrale cu nistatină etc. În uretrita cu Trichomonas, se administrează la bărbat 0,5—0,750 g/zi metronidazol, timp de 7—10 zile, iar la femei se asociază şi tratament local cu 0,5 g, timp de 10 zile.

Orhitele şi orhiepididimitele acute pot avea cauză virală (virus urlian) sau bacteriană (colibacil, stafilococ etc.) ; au evoluţie subacută ori cronică orhitele bruceloase şi tuberculoase. Infecţiile acute bacteriene sînt, de obicei, complicaţii ale unor infecţii uretrale şi urinare. Tratamentul antibiotic se face cu : ampicilină sau cotrimoxazol sau penicilină G, asociată cu kanamicină, timp de 10—12 zile.

Profilaxia infecţiilor genitale, îndeosebi ale femeii, cuprinde măsuri de educaţie sanitară (igienă individuală, control periodic, cunoaşterea pericolului avortului etc.) şi respectarea riguroasă a asepsiei şi a dezinfecţiei în unităţile de ginecologie şi obstetrică. Ca şi în alte specialităţi chirurgicale, se impune renunţarea la chimioprofilaxia cu antibiotice nejustificată şi la accentuarea măsurilor de combatere a infecţiilor iatrogene şi nozocomiale. Profilaxia gonoreei, boala venerică cu recrudescenţa incidenţei în ultimii ani, cuprinde o seamă de măsuri prevăzute în instrucţiunile în vigoare ale M.S.

Infecţii acute ale pielii şi ale ţesutului subcutanat

Infecţiile acute ale pielii se împart în : *infecţii specifice* (erizipel, erizipeloid, cărbune cutanat, tuberculoză, sifilis, herpes simplex şi zoster, veruci, moluscum etc.), *infecţii primare* (apar pe tegumente indemne şi au etiologii diferite : *stafilococ* în foliculite, sicosis, impetigo, acnee, hidrosadenite, furuncul simplu şi antracoid, stafilococie malignă a feţei etc. ; *streptococ* în impetigo, pemfigus epidemic, ectima, limfangite, intertrigo retroauricular) şi *infecţii secundare* (supraadăugate), care apar la nivelul plăgilor traumatice, chirurgicale, arsurilor etc., şi au un spectru polietiologic mai variat.

Infecţii primare. *Stafilocociile cutanate* se tratează cu antibiotice pe cale generală numai în *stafilococia feţei*, care este o formă clinică de septicemie, şi în unele furuncule antracoide sau severe cu fenomene generale infecţioase, cu localizare la faţă şi survenind pe teren diabetic sau imunodeprimat şi în impetigo neonatorum. În funcţie de antibiograma stafilococului (izolat comod din leziune), se administrează asocieri de antibiotice (în stafilococia feţei) sau monoterapie în celelalte : *penicilină G* sau *oxacilină* sau *eritro-*

Scanned with OKEN Scanner

micină în doze medii. O altă infecţie, în care este implicat stafilococul coagulazonegativ, în asociere cu o corinebacterie şi care evoluează trenant, *acneea vulgară*, beneficiază de tratament prelungit cu *tetraciclină* 1 g/zi, timp de 2 săptămîni, apoi o doză mai mică de întreţinere cîteva luni ; tratamentul cu *doxiciclină* (Vibramycin) este mai comod (100 mg/zi timp de 5—7 zile, apoi 100 mg la două zile în continuare). Efectul bun al tetraciclinei se explică prin concentrarea în glandele sebacee şi în epiteliul folicular, unde împiedică acţiunea bacteriilor asupra sebumului, cu producerea de acizi graşi iritanţi).

Tratamentul local este chirurgical (hidrosadenite, furuncule) şi dermatologic cu antiseptice *(Bromocet,* săpun Triumf care conţine hexaclorofen, apă d'Alibour, violet de genţiană, *Decaderm, Saprosan,* rivanol, apă oxigenată, permanganat de potasiu etc.).

Corectarea diabetului şi a stării imunodeprimate este necesară pentru a obţine vindecarea. În evoluţia trenantă a unor stafilococii cutanate, pe lîngă măsuri riguroase de prevenire a autoinoculărilor, se recurge la imunizare activă cu anatoxină, vaccin stafilococic sau autovaccin sau la stimularea imună nespecifică (proteinoterapie, *Polidin* etc.).

Piodermitele streptococice necesită rareori antibiotice (penicilină sau eritromicină, la alergici), şi anume în unele forme cu leziuni multiple, diseminate de impetigo, pemfigus epidemic, limfangite şi în cele cronice recidivante (în erizipel, tratamentul este prezentat în altă parte). Aplicaţiile locale se fac cu aceleaşi substanţe şi sînt individualizate, după tipul clinic de streptodermie.

Infecţii secundare. Survin ca *suprainfecţii* pe leziuni diferite ale tegumentelor : plăgi traumatice, plăgi chirurgicale şi arsuri. Orice soluţie de continuitate a pielii permite florei cutanate normale posibilitatea unei multiplicări, cu producerea infecţiei. În condiţii normale de apărare generală şi locală a organismului, infecţia nu apare decît dacă intervin : contaminarea masivă cu germeni în cantitate depăşind 100 000/gram de ţesut ; prezenţa asocierii de germeni (aerobi şi anaerobi) ; prezenţa în plagă de corpi străini, care deviază fagocitoza de la microorganisme către ele, prezenţa unei specii microbiene deosebit de patogene. Condiţiile de producere a soluţiilor de continuitate sînt hotărîtoare. Plăgile traumatice prin accidente de circulaţie sau plăgile de război (fracturi deschise, rupturi de organe cavitare, pătrunderi în abdomen, torace etc.) sînt intens infectate. Arsurile severe se infectează în primele zile cu stafilococi şi streptococi, apoi se dezvoltă enterobacteriile şi piocianicul, iar mai tîrziu fungii ; condiţiile sînt ideale pentru multiplicare bacteriană, dat fiind devitalizarea locală şi trombozele vasculare, care nu permit aportul factorilor de apărare. Plăgile prin muşcătură de animal inoculează, pe lîngă flora locală cutanată, şi agenţi patogeni transmişi de animalul muşcător (virus rabic, spori de bacil tetanic, Pasteurella multocida etc.). Plăgile chirurgicale se suprainfectează cu germeni de spital, în cazul nerespectării asepsiei şi cu enterobacterii în intervenţiile pe colon ; chirurgia septică (drenarea colecţiilor profunde etc.) expune mult mai des la infecţia plăgii decît chirurgia aseptică.

Diagnosticul suprainfecţiei se pune clinic pe baza modificărilor inflamatorii (mai greu de observat în arsuri) ; uneori, aspectul şi mirosul puroiului

Scanned with OKEN Scanner

sugerează etiologia (stafilococ, colibacil, piocianic). Precizarea etiologiei este dificilă, fiind deseori incriminate microorganisme saprofite şi în asociere. Frotiul coroborat cu cultura efectuată din fragment tisular din plagă şi exprimată cantitativ pot da rezultate semnificative. Diseminarea infecţiei, cum se întîmplă în arsurile întinse şi în alte infecţii severe, impune efectuarea de hemoculturi.

Tratamentul este, în primul rînd, *profilactic :*

— pentru prevenirea suprainfecţiilor plăgilor chirurgicale : respectarea asepsiei şi antisepsiei ; scăderea florei intestinale prin administrarea orală preoperatorie de neomicină + eritromicină, metronidazol sau clindamicină în chirurgia colonului ; profilaxia cu antibiotice în unele intervenţii cu mare risc (chirurgie septică, neurochirurgie, intervenţia pe cord deschis etc.) ; îngrijirea corectă a plăgii chirurgicale (dezinfecţie, pansamente etc.) ;

— pentru prevenirea suprainfecţiei plăgilor traumatice, se intervine în funcţie de gravitatea şi amploarea traumatismului cu antiseptice, curăţirea de corpi străini şi resturi devitalizate, sutura imediată sau întîrziată, după cum este cazul, eventual antibiotice ;

— pentru prevenirea suprainfecţiei plăgilor prin muşcătura de animal, se dezinfectează local (apă şi săpun sau *Bromocet,* sau apă oxigenată sau tinctură de iod) ; se administrează penicilină G sau tetraciclină, timp de 4—5 zile (pentru prevenirea tetanosului şi a infecţiei cu Pasteurella multocida, bacil gramnegativ sensibil la penicilină !) şi se procedează la imunizarea pasivă sau (şi) activă antitetanică şi antirabică, după cum este cazul. Este recomandată abţinerea de la sutura per primam în astfel de situaţii ;

— în cazul arsurilor întinse, tratamentul complex de specialitate aplicat local şi general (combaterea durerii, a plasmoragiei etc.) se asociază cu antibioticoterapie generală cu spectru larg (oxacilină + gentamicină sau cefalotină + gentamicină etc.).

Tratamentul curativ al suprainfecţiilor plăgilor se face de cele mai multe ori local, cu toaletă chirurgicală : spălare, drenaj, pansamente, antiseptice, eventual antibiotice în aplicaţie locală de tip bacitracină şi neomicină (Nebacetin) sau derivatul homosulfamidic mafenid (Sulfamylon). Aplicaţiile locale cu nitrat de argint în soluţie 0,5% în apă distilată sînt foarte utile în arsuri şi în infecţii cu piocianic etc. Aplicaţiile locale de clorhexidină în soluţie sau cremă sînt de asemenea indicate.

În rarele cazuri de suprainfecţii cutanate (altele decît arsurile severe), în care fenomenele locale sînt intense, iar cele generale anunţă posibilitatea unei diseminări, se recurge la antibioticoterapie generală, numai după ce s-au făcut recoltări pentru examene bacteriologice. Alegerea substanţelor antibacteriene şi modul de administrare (monoterapie sau tratament asociat etc.) se individualizează după particularităţile etiologice şi anatomoclinice ale fiecărui caz.

Infecţii ale ţesutului subcutanat şi ale părţilor moi. Aceste infecţii survin, de cele mai multe ori, prin propagarea în profunzime a infecţiei cutanate sau prin injectarea agentului patogen cu acul de seringă („injectită") ori întîmplător prin înţepături traumatice, sau mai rar hematogen,

Scanned with OKEN Scanner

prin diseminarea întîmplătoare a germenilor (bacteriemie) ori în cadrul unei septicemii. Pe lîngă aportul decisiv al calității agresive și al cantității agentului patogen, în constituirea unei infecții profunde intervin și alți factori favorizanți locali (cum ar fi acțiunea iritantă a substanței injectate) și generali (diabet, boli cronice, imunodepresive etc.).

Infecția se poate localiza la nivelul țesutului celular subcutanat (celulită, paniculită) sau mai profund la nivelul fasciei și al țesutului muscular (fascita necrozantă a copilului, miozită, gangrenă gazoasă). Evoluția poate fi nesupurativă (celulita nesupurativă streptococică) sau supurativă, cu colectare (abcese, flegmoane).

Diagnosticul se stabilește clinic pe baza modificărilor inflamatorii locale și se precizează etiologic prin examinarea pe *frotiuri* și *culturi* a serozității (puroiului) extras prin puncție. Chiar în absența colectării, serozitatea extrasă în cantitate mică, numai pe ac, trebuie examinată pe frotiu (o picătură) și prin însămînțarea mediilor, după ce s-au tras în seringă 1—2 ml bulion steril pentru îmbogățirea produsului.

Celulita feței, care survine la copil sub 3 ani, este de obicei provocată de Haemophilus influenzae și apare în cadrul diseminării hematogene ; tratamentul de elecție este ampicilina (100—150 mg/kilocorp/zi) sau cloramfenicolul.

În unele *celulite*, determinate de streptococ, de stafilococ sau de clostridii, evoluția poate fi fulminantă cu stare de șoc ; formele comune pot evolua spre supurație și necesită incizii și drenaj. Antibioticoterapia se alege în funcție de etiologie (penicilina G + oxacilină sau eritromicină). La diabetici, pot să apară celulite grave, care simulează gangrena gazoasă prin crepitațiile care se produc în placardul lezional ; sînt determinate de asocieri de anaerobi cu stafilococi. Tratamentul se face cu penicilină G + lincomicină (sau clindamicină sau metronidazol) ; sînt necesare incizii largi pentru decompresiune, evacuarea țesutului mortificat și drenaj.

Celulita nesupurată streptococică evoluează ca un placard întins de erizipel, cu extinderea dermitei în profunzime ; necesită tratament cu doze mari de penicilină, în raport cu starea generală, care deseori este alterată. Vindecarea se face cu sechele fibroase postinfecțioase cu scleroză și retracție ; radioterapia antiinflamatorie aplicată poate diminua aceste sechele.

Miozita acută este de cele mai multe ori expresia unei metastaze musculare în septicemia cu streptococ sau cu stafilococ. Puncția în zona tumefiată și dureroasă cu examinarea sucului muscular (uneori puroi) elucidează etiologia și îndrumă tratamentul antibiotic. Incizia nu este necesară decît rareori, cînd evoluția se face spre abcedare.

Flegmoanele și *abcesele*, îndeosebi localizate la nivelul mușchilor fesieri și apărute în urma unor injecții efectuate încălcînd asepsia, sînt mai frecvente la diabetici, la bolnavi cu infecții sau cu boli grave și survin mai ales după injectarea unor soluții iritante. Puncția exploratoare și incizia cu evacuare și drenaj, eventual asociată cu antibioticoterapie adecvată, rezolvă de cele mai multe ori aceste infecții.

Gangrena gazoasă este prezentată la un alt capitol.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

ANGELESCU N. — Cum tratăm uretritele, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BOCÂRNEA C., VOICULESCU M. — Infecţii cu Pasteurella multocida cu bacteriemie, după muşcătură de pisică, *Viaţa med.*, 1974, *21*, 215.

CĂRUNTU FL., CĂRUNTU VERONA — Vedemecum de boli infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

IONESCU A. şi colab. — Arsurile. Clinica, fiziopatologie, tratament, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.

LONGHIN S., DUMITRESCU AL. — Medicaţia afecţiunilor dermatologice, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

VOICULESCU M., BOCÂRNEA C. — Conduita terapeutică şi profilactică în avortul septic (Com. U.S.S.M., Filiala Bucureşti, 24.IV. — 7.V.1975).

VOICULESCU M. — *Viaţa med.*, 1975, *22*, 8, 1.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECȚII CU POARTĂ DE INTRARE RESPIRATORIE (BOLI INFECȚIOASE AEROGENE)

Scarlatina

Scarlatina este o boală infecțioasă acută, endemoepidemică, produsă de streptococul β-hemolitic din grupul A (serotipuri variate), care secretă o toxină eritrogenă, răspunzătoare de sindromul toxic al bolii. Este răspîndită pe tot globul, dominînd în zonele temperate. În țara noastră, este frecventă toamna, iarna și la începutul primăverii, afectînd obișnuit vîrsta între 1 și 10 ani ; peste vîrsta de 50 ani și sub 1 an, boala apare excepțional.

Scarlatina astăzi este o boală benignă, dar complicațiile renale sau reumatismul rămîn deopotrivă de importante.

Orofaringele este poarta de intrare în mod frecvent, alteori aceasta poate fi cutanată (plăgi operatorii) sau uterină (post abortum și post partum). Transmiterea este aerogenă (în principal), direct sau indirect, și, rar pe cale digestivă prin alimente contaminate cu streptococ β-hemolitic : lapte, creme, frișcă. Multiplicarea germenului se produce la poarta de intrare (orofaringe, tegumente), de unde toxina eritrogenă este eliberată, realizînd sindromul toxic ; diseminările hematogene sînt posibile (bacteriemie, septicemie).

Este boală de declarare obligatorie nominală (pe fișă), de internare obligatorie, dar este permisă și izolarea unor cazuri la domiciliu, cu avizul medicului epidemiolog, cînd există condiții corespunzătoare, iar forma clinică de boală nu este severă și nu prezintă complicații. De asemenea, este o boală cu tratament obligatoriu.

Tablou clinic. *Incubația* este în medie de 3—6 zile. Boala începe *brusc* prin : febră 39—40°, angină și disfagie ; cefalee, vărsături și rareori dureri abdominale.

După 24—36 de ore, apare *exantemul scarlatinos ; angina* roșie, de mare intensitate, cuprinde tot istmul faringian ; pot exista depozite pultacee sau chiar angină ulceronecrotică. Adenopatiile cervicale și tahicardia sînt elemente constante.

La începutul bolii, *limba* este acoperită de un depozit cenușiu-murdar ; ulterior, se descuamează, încît după 5—6 zile, aspectul ei devine roșu, cu papilele evidente „limbă smeurie". Reepitelizarea se face după alte cîteva zile.

Erupția (exantemul) apare între 36—48 de ore de la debutul clinic al bolii. Erupția este micropapuloasă, pe un fond intens congestiv. Este

Scanned with OKEN Scanner

mai intensă la plicile de flexiune unde pot să apară peteşii liniare (semnul Grozovici-Pastia), pe regiunea toracică anterioară şi pe fese. Faţa este respectată, apărînd numai congestia pometilor şi o paloare circumorală „facies Filatov". După 5—7 zile, exantemul păleşte şi urmează descuamaţia furfuracee şi în lambouri, care durează aproximativ 4 săptămîni. În formele grave, erupţia poate fi purpurică (uneori) sau miliară.

Febra este crescută pe toată durata perioadei de stare, dar scade după 5—10 zile. Bolnavul este tahicardic şi hipotensiv ; uneori se observă : afectare renală (nefrită în focar), hepatomegalie, semne neurologice : agitaţie, convulsii, meningism şi artralgii toxice.

Formele clinice sînt numeroase : benigne (fără erupţie), forma uşoară, forma medie (descrisă), scarlatina malignă. În forma malignă, semnele de impregnare toxică sînt exacerbate : hipertermie, stare generală foarte gravă, delir, comă, colaps circulator şi, uneori, un sindrom hemoragic. Elementele sînt deosebite de scarlatina septică, care este o septicemie cu streptococ β-hemolitic.

Scarlatina netratată poate avea numeroase *complicaţii : septice*, prin invazia locală sau regională a streptococului ; *alergice* (glomerulonefrita acută difuză, reumatismul articular acut, purpură, eritem nodos), *toxice* (miocardită, nefroză, hepatită toxică cu icter, artralgii). Complicaţiile alergice şi toxice apar la bolnavii netrataţi sau incorect trataţi.

Diagnosticul se construieşte pe date : a) *epidemiologice* (lipsa scarlatinei în antecedente, contact cu un bolnav cu o infecţie streptococică, sau cu un bolnav de scarlatină) ; b) *clinice* (boală febrilă, cu debut brusc, cu angină şi vărsături ; erupţie micropapuloasă, ciclu lingual etc.) ; c) *de laborator* (streptococ β-hemolitic grup A în cultura din exsudatul nazofaringian, leucocitoză cu neutrofilie şi eozinofilie ; antistreptolizine O în titru peste 200 unităţi).

Tratament. Internarea în spital se face timp de 7 zile. *Izolarea* trebuie să îndeplinească anumite condiţii : camera să fie individuală, suficient încălzită şi permanent aerisită. În spital, nu vor fi internate cazuri noi (scarlatine „roşii") peste cazuri vechi (scarlatine „albe"). În perioada de izolare, *repausul la pat* este riguros.

Regimul alimentar. Cînd bolnavul este febril şi are disfagie intensă, regimul este lacto-hidro-zaharat şi fructe, sub formă de compoturi ; după cîteva zile se trece la regimul lacto-făinos-vegetarian şi fructe. După 7 zile de afebrilitate stabilă şi cu examene de urină normale, se trece la regimul alimentar obişnuit. Nu se va reduce sarea, deoarece regimul desodat nu contribuie la prevenirea nefritei.

Tratamentul simptomatic. Bolnavul va face gargară cu ceai de muşeţel, la care se adaugă puţin bicarbonat de sodiu. În formele ulceronecrotice, se fac spălături orale cu irigatorul. În cazul în care evoluţia anginei se face spre flegmon, se face puncţie şi eventual incizie.

Febra excesivă se combate cu antitermice (*Aminofenazonă*, comprimate de 0,30 g de 3—4 ori/zi, la adult ; sau 0,10 g/an de vîrstă/zi, la copil ; *Acid acetilsalicilic*, comprimate de 0,50 g de 3—4 ori/zi, la adult ; 0,250—0,500 g de 2—3 ori/zi, la copil ; *Algocalmin*, comprimate de 0,500 g, de 2—3 ori/zi, la adult, sau 2—3 supozitoare de 0,300 g/zi).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul antimicrobian urmăreşte sterilizarea precoce a organismului de streptococul β-hemolitic şi reducerea fenomenelor toxice. Tratamentul antimicrobian este baza terapiei tuturor infecţiilor streptococice, deci şi a scarlatinei, ducînd la modificarea bolii şi scurtarea ei ; reduce riscul de difuzare a infecţiei şi în special prevenirea complicaţiilor alergice. Tratamentul antiinfecţios durează 10 zile.

Streptococul β-hemolitic este sensibil la *penicilină,* la *macrolide* (eritromicină — în cazul sensibilizărilor la penicilină) şi la *cefalosporine.*

Penicilina este cel mai bun antibiotic faţă de streptococul β-hemolitic din grupul A ; este bine tolerată şi are acţiune bactericidă, este la îndemînă şi în cantităţi suficiente, cu preţuri relativ reduse. Este eficace pentru prevenirea complicaţiilor septice şi alergice (reumatism articular acut şi glomerulonefrită acută difuză).

Tetraciclinele nu sînt folosite în tratamentul infecţiei streptococice (au activitate bacteriostatică şi multe tulpini de streptococ β-hemolitic grup A sînt rezistente). Sulfamidele nu realizează dispariţia streptococului şi nu reduc riscul complicaţiilor. Penicilina, administrată sub 24 de ore de la începutul bolii, permite înlăturarea definitivă a infecţiei. Peste 48 de ore, evoluţia este mai lentă, dar sînt înlăturate complicaţiile septice : otită, sinuzită sau flegmonul periamigdalian.

Penicilina se administrează pe cale parenterală *(Penicilină G potasică, Penicilină G sodică),* în doze potrivite formei de boală, de la cîteva sute de mii de unităţi, la milioane de unităţi în 24 de ore. În forma medie de scarlatină, sînt folosite 800 000—1 200 000 U.I., pentru 24 de ore, cantitate suficientă pentru distrugerea germenului. După 7—10 zile de tratament, se administrează intramuscular *benzatinpenicilină (Moldamin),* în cantitate de 600 000 U.I. sau 1 200 000 U.I., doză care se repetă după 7 zile de la externare ; în unele cazuri, aceeaşi doză se administrează din nou după alte 7 zile. Pentru pacienţii sensibilizaţi la penicilină, tratamentul se face cu *eritromicină,* pe cale orală *(Eritromicină propionil),* în doză de 0,5—1—1,5 g/zi (după vîrsta şi greutatea copilului), durata tratamentului fiind de 10 zile. În cazul în care există o asociere microbiană, cu stafilococi producători de penicilinază, penicilina injectată poate fi inactivată. În aceste situaţii, tratamentul se face cu eritromicină sau cu penicilină semisintetică rezistentă la penicilinază *(Oxacilină).*

Reducerea stării de toxemie gravă se realizează administrînd gammaglobulină standard *(Gamma-globulină),* care conţine antitoxine faţă de toxina eritrogenă streptococică. Doza, la adult, este de 0,2 ml/kilocorp, intramuscular (6—8 ml). În formele toxice foarte severe se administrează corticoizi intravenos *(Hidrocortizon hemisuccinat),* în doză de 100—400 mg/zi, timp de 2—3 zile, urmat la nevoie de tratament cu hormoni corticoizi pe cale orală *(Prednison).*

Complicaţiile septice sînt astăzi rare, ca urmare a tratamentului antiinfecţios aplicat precoce.

Prognosticul, în formele de astăzi ale scarlatinei, este bun, exceptînd cazurile netratate cu penicilină, unde complicaţiile sînt mai frecvente.

Profilaxie : izolarea precoce a bolnavului şi tratamentul cu penicilină. După trecerea prin boală apare *imunitatea antitoxică* (bolnavul nu mai face scarlatină). Recăderile dacă apar sînt considerate infecţii cu un alt tip de streptococ.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.
CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, New York — Edinburgh-Londra, 1974.
HARRISON R. T. — Principes de médicine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médicine, Paris, 1974.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.
ZAMFIRESCU I. — Vademecum terapeutic, Editura medicală, Bucureşti, 1973, p. 599.

Difteria

Difteria este o boală infecţioasă acută, produsă de bacilul difteric şi caracterizată prin leziuni locale de tip inflamator la poarta de intrare (faringoamigdaliană, laringiană, cutanată, nazală) şi fenomene generale, îndeosebi cardiace şi de nervi periferici, produse de exotoxina difterică.

Bacilul difteric (Corynebacterium diphteriae) este un bacil grampozitiv, cu capetele îngroşate, imobil, care nu are capsulă şi nu face spori. Creşte bine pe mediul Löffler (ser coagulat de bou), pe care se dezvoltă în cel mult 18 ore. Bacilul difteric rămîne cantonat la poarta de intrare. Suşele patogene secretă toxina difterică, o toxină puternică, de natură proteică. pe seama căreia se pun semnele difteriei, precum şi leziunile de degenerescenţă din miocard, rinichi, ficat şi sistemul nervos. Toxina difterică supusă acţiunii căldurii (40°) timp de o lună şi în atmosferă de formol de 4‰, pierde puterea toxigenă, păstrînd proprietăţile imunogene, devenind *anatoxina difterică.*

Transmiterea bolii se face pe cale aerogenă ; este posibilă şi transmiterea indirectă (prin obiectele contaminate recent cu secreţiile infectate cu bacili difterici, sau prin praful contaminat cu secreţiile infectate). Sursa de infecţie este numai omul : bolnavul sau purtătorii (nazali, faringieni). Purtătorii în populaţie variază între 1 şi 5%.

Difteria este boală a copilului. Uneori, apare şi la adult sau chiar şi la nou-născut, dacă nu a primit anticorpi transplacentar de la mamă. Imunitatea obţinută după boală este imunitate antitoxică, dar nu şi antimicrobiană. Aprecierea receptivităţii sau a imunităţii (titrul minim antitoxic este de 0,03 U.A.I./ml) se demonstrează prin intradermoreacţia Shick. Dacă reacţia este pozitivă, organismul respectiv este receptiv la boală.

Tablou clinic. În difteria obişnuită, există două feluri de manifestări : *locale* (în funcţie de dezvoltarea germenului la poarta de intrare) şi *generale,* în legătură cu difuziunea în organism a toxinei difterice.

Incubaţia bolii este de 2—6 zile.

Localizarea faringiană realizează *angina difterică,* care este caracterizată prin false membrane datorate leziunilor capilare. Este localizarea cea mai frecventă. Boala începe insidios (şi nu zgomotos, ca în alte angine), printr-o senzaţie de rău general. Febra este moderată (38°), disfagia este discretă, dar oboseala este foarte accentuată ; bolnavul prezintă şi greţuri şi vărsături. În perioada de stare, falsa membrană (albă, gălbuie, apoi cenuşie) înconjurată de un lizereu roşu, are caractere deosebite : este aderentă la mucoasa subiacentă, nu se desmembrează în apă, se reface în cîteva ore după scoatere şi este rapid extensivă (cuprinde amigdalele, pilierii, vălul, lueta). Ede-

Scanned with OKEN Scanner

mul faringian este intens, hiperemic şi hemoragic uneori ; apare cîteodată o coriză discretă (uni- sau bilaterală). Disfagia este discretă. Adenopatia regională este importantă, cu periadenită. Uneori, apar şi paralizii (de ex., paralizie de văl palatin). Febra este moderată (38°). Bolnavul devine palid şi abătut, prezintă astenie marcată, tahicardie şi hipotensiune arterială, greţuri, vărsături.

Întreaga simptomatologie se explică prin difuzarea toxinei în organism şi fixarea ei pe unele organe : sistem nervos central, cord, rinichi, suprarenale. Cînd tratamentul cu ser antidifteric este instituit precoce, vindecarea clinică apare în 24 de ore, dar posibilitatea complicaţiilor rămîne.

Difteria nazală (primară sau secundară unei angine difterice) este benignă, caracterizată prin rinită cu exsudat seros, apoi serosanguinolent şi, în final, cu formarea de false membrane. Resorbţia de toxină este relativ slabă, însă această formă are un puternic potenţial de diseminare.

Difteria laringiană (crupul difteric) apare în special la copil, fie primar, fie secundar anginei difterice. Bolnavul prezintă tuse şi modificări de voce, care devine aspră pînă la răguşeală. Vocea se stinge treptat şi copilul devine afonic. Este faza disfonică. Prin laringoscopie directă, se pun în evidenţă falsele membrane, care obstruează orificiul laringian. Faza dispneică, care urmează, este caracterizată prin : dispnee, tiraj şi cornaj. Din cauza obstrucţiei rapide (în lipsa tratamentului), apare cianoza şi asfixia, pulsul devine slab, apare coma şi survine apoi moartea în faza asfixică terminală.

Difteria traheobronşică apare cu prognostic grav, poate evolua asociată crupului difteric sau poate evolua în continuare.

Difteria cutanată (pe tegumente arse, traumatizate etc.), *anogenitală, conjunctivală, ombilicală,* sînt forme rare, dar importante epidemiologic.

Complicaţiile difteriei sînt precoce (pareza vălului palatin, insuficienţa circulatorie periferică, difteria malignă, prin tratament tardiv sau insuficient) sau tardive (miocardita, paralizii de nervi cranieni sau periferici).

Difteria malignă este caracterizată printr-o puternică accentuare a semnelor locale, dar mai ales a semnelor generale, de care depinde şi prognosticul vital.

Miocardita difterică, care poate să apară şi precoce (în primele 10 zile de boală sau chiar mai devreme) prezintă : galop, asurzirea zgomotelor inimii, mărirea de volum a inimii, colaps cardiovascular. Modificările ECG precedă simptomatologia clinică. Decesul poate surveni brusc (în 20—30% din cazuri). Vindecarea, dacă se produce este completă, fără sechele.

Paraliziile, frecvente, interesează nervii cranieni şi periferici : paralizii oculare (oculomotor comun), paralizii faringiene (greutate la înghiţire şi senzaţie de sufocare), paralizii laringiene, paralizie respiratorie (diafragm) sau paralizie de facial. Nu lipsesc polinevritele periferice, care sînt tardive (apar după 7—10 săptămîni de boală).

Diagnostic. *Datele epidemiologice* (important, mai ales în caz de epidemie) şi *datele clinice* (angină cu false membrane, adenopatii regionale, edem, stare gravă de intoxicaţie, tulburări neurologice) contribuie la *diagnosticul pozitiv.*

Confirmarea diagnosticului se face pe *date de laborator* prin izolarea bacilului difteric prin culturi. La ne-

Scanned with OKEN Scanner

voie, tratamentul se începe înainte de a avea rezultatul analizelor de laborator. Se studiază toxigeneza suşei izolate fie *in vitro* (prin metoda difuziunii în geloză), fie *in vivo*, prin inocularea subcutanată de cultură la cobai.

Tratament. Difteria este o boală de declarare nominală obligatorie (pe fişă), de internare obligatorie în spital şi cu tratament obligatoriu. Orice suspiciune de difterie trebuie internată de urgenţă într-un spital de boli infecţioase, pentru stabilirea diagnosticului şi instituirea de urgenţă a tratamentului specific.

Tratamentul difteriei constă din : *seroterapie* (pentru neutralizarea toxinei circulante spre a nu se fixa pe viscere), *antibioticoterapie*, în scopul eradicării procesului infecţios, prevenirea şi tratamentul complicaţiilor.

Serul antidifteric (antitoxina difterică) reprezintă tratamentul de bază indispensabil. În ţara noastră, se foloseşte serul antidifteric purificat şi concentrat (20 000 U.A.I./fiolă) produs de Institutul Cantacuzino. Decizia de administrare a serului antidifteric trebuie luată foarte precoce (în nici un caz nu se vor aştepta rezultatele de laborator). Doza de ser administrată va fi într-o singură priză, dar în cantitate maximă admisă. În general, cantitatea de antitoxină difterică este în funcţie de gravitatea bolii şi de localizarea infecţiei. În formele obişnuite de boală, se administrează 20 000—40 000 U.A.I. ; în formele severe, doza este de 80 000—100 000 U.A.I. De obicei, 1/3 din doză, în formele obişnuite, şi 1/2 din doză în formele grave se administrează intravenos, în scopul de a obţine rapid niveluri antitoxice eficiente (după aproximativ 30 de minute) ; dacă serul antidifteric se administrează intramuscular, se obţin aceleaşi niveluri numai după 12 ore de la injectare. Ca pentru orice ser eterolog, înainte de administrare, se va testa obligatoriu sensibilitatea bolnavului la serul de cal. De asemenea, înainte de a injecta serul antidifteric, se administrează i. m. antihistaminice *(Romergan)*. Perfuzia intravenoasă a serului antidifteric se face cu atente măsuri, administrînd în prealabil antihistaminice i. m. *(Romergan)* şi corticoizi intravenos *(Hidrocortizon hemisuccinat*, 100—150 mg), introduşi în soluţie salină, în care a fost introdusă numai o mică parte din serul antidifteric. Se observă reacţia bolnavului. Dacă această cantitate de ser este bine suportată, se mai poate introduce încă o parte în soluţia salină şi dacă şi această cantitate este bine suportată, se administrează întreaga cantitate propusă. La patul bolnavului pe durata administrării serului, va fi pregătită în seringă, o soluţie de adrenalină 1‰, spre a fi folosită, dacă este necesar.

Între 4 şi 15 zile de la administrarea serului antidifteric poate să apară *boala serului*. În acest caz, se administrează : antihistaminice *(Romergan, Feniramin)* ; dacă alura clinică este severă, se administrează corticoizi la început, pentru 24—48 de ore, pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat*, 200—400 mg/zi la adult, 5 mg/kilocorp/zi, la copil, în două prize), după care se continuă pe cale orală *(Prednison*, 0,5—1 mg/kilocorp/zi), încă 4—5 zile.

Imunoglobulinele umane specifice hiperimune există în terapia actuală, dar uneori nu sînt disponibile.

După 7 zile de la administrarea serului antidifteric, se începe tratamentul cu *anatoxină difterică*, pentru asigurarea imunizării active, pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru faptul că imunitatea după boală este slabă sau lipseşte.

Antibioticele se folosesc pentru eradicarea infecţiei, în dorinţa de a se întrerupe producerea de exotoxină, şi pentru prevenirea sau combaterea unor suprainfectări (de ex., cu streptococ β-hemolitic).

Eritromicina este antibioticul preferat în tratamentul difteriei. Doza *(Eritromicina propionil)* la adult este de 2—3 g/zi ; la copil doza este de 0,05 g/kilocorp/zi. Durata tratamentului este de 10 zile.

Penicilina G poate fi folosită în locul eritromicinei, în doză de 4 000 000—6 000 000 U.I./zi *(Penicilină G potasică, Penicilină G sodică)*, durata tratamentului fiind în medie de 10 zile.

Clindamicina (Dalacin) este folosită în cazul în care bolnavul este sensibilizat la penicilină, sau prezintă intoleranţă la eritromicină. Doza, la adult, este de 0,6—0,9 g/zi ; doza, la copil, este de 0,025—0,04 g/kilocorp/zi. Medicamentul poate fi administrat oral sau parenteral, durata tratamentului fiind de 10 zile.

Repausul absolut la pat este obligatoriu, în toate formele clinice de difterie. Durata repausului, în cazurile uşoare şi medii de boală, este de 30 de zile ; pentru formele severe sau tratate tardiv durata repausului va fi de 50 de zile.

Regimul alimentar trebuie adaptat etapelor bolii. Dieta nu va avea nici un fel de restricţii. Dacă starea clinică permite, alimentaţia se face, în mod obişnuit, pe cale orală ; dacă această cale nu este accesibilă, alimentarea se face prin sondă nazogastrică, iar caloriile, electroliţii şi apa de care bolnavul are nevoie, vor fi administrate pe cale parenterală (de preferat în perfuzii intravenoase).

Complicaţiile difteriei pot fi prevenite prin măsuri energice : *supraveghere clinică şi paraclinică* (tensiune arterială, puls, examen neurologic, E.C.G.) şi de *laborator*. Nu vor fi neglijate îngrijirile obişnuite, respectînd o igienă strictă (în scopul de a preveni complicaţiile pulmonare şi escarele).

Spitalizarea durează 4—6 săptămîni pentru formele medii şi uşoare, 60 de zile pentru formele severe. Izolarea va fi foarte strictă, pentru prevenirea răspîndirii infecţiei. Eliberarea din spital se face numai după obţinerea a 3 culturi negative (de la locul infecţiei) recoltate la 3—5 zile.

Crupul difteric se izolează într-o cameră spaţioasă, cu o atmosferă cu umiditate pînă la 80%. Se recomandă ca izolarea să fie într-un serviciu de terapie intensivă, unde supravegherea va fi atentă. Se aplică comprese calde pe regiunea laringiană (la limita suportabilităţii). La nevoie sînt aspirate secreţiile bronşice. Se administrează prometazină *(Romergan)* 0,001 g/kilocorp la copil. De asemenea, în crup se administrează şi *corticoizi*, la început pe cale intravenoasă, timp de 4 zile *(Hidrocortizon hemisuccinat,* 0,005 g/kilocorp/zi), apoi pe cale orală *(Prednison,* 0,001 g/kilocorp/zi), pentru încă 4—5 zile. Hormonii corticoizi vor fi folosiţi pentru acţiunea antiinflamatorie, domeniu în care s-au înregistrat unele succese.

Traheostomia se impune în cazul în care apar semne de sufocare (cianoză).

Miocardita difterică necesită repausul absolut la pat şi evitarea oricărui efort. Asistenţa medicală trebuie făcută într-un serviciu de terapie intensivă. Numai în cazul în care se ajunge la insuficienţă cardiacă

Scanned with OKEN Scanner

congestivă, sînt indicate tonicardiacele (vezi „Tonicardiace"). Dacă evoluţia este favorabilă în decursul a 60 de zile de spitalizare, bolnavul va păstra repaus încă 2 luni şi va fi dispensarizat prin policlinicile de teritoriu.

Paralizia vălului palatin obligă ca alimentaţia să fie făcută numai cu alimente semilichide ; în paralizia faringiană hrănirea se face cu sonda pe cale nazofaringiană ; în paralizia respiratorie, se acordă asistenţa respiratorie ; în paralizia de laringe, se practică traheostomia, iar alimentaţia se face numai pe cale parenterală. Cu toată terapia, atît de complexă, sînt insuccese, care se explică probabil prin : absorbţia toxinei în cantitate mare, întîrziere în aplicarea serului antidifteric, prezenţa de anticorpi antiproteină de cal în serul bolnavului.

Purtătorii de bacili difterici sînt obligatoriu internaţi şi trataţi cu antibiotice (eritromicină, clindamicină, penicilină) în dozele arătate, durata tratamentului fiind de 7 zile. Acelaşi tratament timp de 7 zile va fi aplicat şi contacţilor, după ce s-au recoltat în prealabil produse pentru culturi, sînge pentru anticorpi şi după ce s-a practicat reacţia Shick. Contacţii care au reacţia Shick pozitivă sînt imunizaţi activ cu anatoxină difterică.

Profilaxia difteriei se efectuează cu anatoxină difterică, care asigură o imunitate de 70—90% din totalul vaccinaţilor (populaţia receptivă). Vaccinarea se execută obligatoriu între 3—9 luni cu trivaccin (diftero-tetano-pertussis) la interval de 30 de zile, prin inoculare strict intramusculară de 0,5 ml trivaccin. Prima revaccinare se face între 6—9 luni, după prima vaccinare, cu trivaccin, în doză de 0,5 ml ; a 2-a revaccinare, se face după 18—24 luni de la prima revaccinare cu trivaccin, cu 0,5 ml, iar a 3-a revaccinare la 6—7 ani, cu bivaccin.

Eficienţa vaccinării se controlează prin reacţia Shick.

Testul Shick. Se injectează intradermic 0,2 ml toxină Shick (conţine 1/50 dintr-o doză limită mortală la cobaiul de 250 g). Roşeaţa apare după 24 de ore şi devine maximă la 3—4 zile şi durează 7 zile. Testul permite să se aprecieze receptivitatea la difterie ; pozivitatea testului indică un organism receptiv la difterie, avînd în sînge sub 0,03 unităţi de antitoxină/ml. În cazul în care este necesar să se vaccineze un adult, se va începe cu efectuarea reacţiei Moloney, care constă din administrarea intradermică de 0,1 ml anatoxină difterică fluidă diluată 1/10 (pentru decelarea eventualelor sensibilizări).

Bibliografie

ANGELESCU M. — Cum tratăm infecţiile bacteriene acute, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, New York—Edinburgh—Londra, 1974.

DUMINICA AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médicine interne, cap. 161, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

KOOPMAN J. S. — *J. infect. Dis.*, 1975, *131*, 3, 239.

PĂUN L. — Terapia intensivă în bolile infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

PILLY E. — Maladies infectieuses, Ed. Lille, Paris, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Tusea convulsivă

Tusea convulsivă este o boală infecţioasă acută şi contagioasă determinată de *Bordetella pertussis*. Cocobacilul Bordetella pertussis este un germen mai mic de 1 μm, gramnegativ, imobil. Creşte bine pe mediul Bordet-Gengou (agar + sînge + cartofi). Germenul se multiplică pe suprafaţa epiteliului bronşic, fără să treacă în circulaţie. În bronhii, realizează leziuni necrotice (ulceraţii epiteliale) şi infiltraţii limfocitare, predominînd mai ales în bronhiole. Poate interesa şi interstiţiul plămînului, şi uneori chiar alveolele (mai ales în cazul suprainfecţiilor bacteriene). Alţi germeni, ca : *Bordetella parapertussis, Bordetella bronhiseptica,* pot produce tablouri clinice asemănătoare. Boala este frecventă la copil (mai ales sub 5 ani) şi mai ales în zonele temperate, unde se găseşte în formă endemo-epidemică. Apare mai ales iarna şi primăvara (în sezonul rece). Sursa de infecţie este bolnavul, fiind singurul rezervor de germen. În această boală, nu există purtători sănătoşi de germeni. Se transmite prin contact direct, mai ales în stadiul cataral al bolii şi în prima săptămînă de chinte, după care contagiozitatea scade treptat ; contactul trebuie să fie prelungit (ca în familie sau în şcoală). Receptivitatea este generală. Imunitatea după boală este durabilă.

Tablou clinic. Boala apare după o *incubaţie* de 10—15 zile.

Stadiul cataral, considerat prima parte a bolii, este caracterizat prin : rinită, laringită uşoară, bronşită. Temperatura este normală (37°) sau aproape normală, conjunctivele hiperemiate, iar tusea, care domină în special noaptea, începe să devină spastică şi uscată (nu evocă tusea convulsivă). Examenul pulmonar pune în evidenţă raluri ronflante şi sibilante în ambii cîmpi pulmonari.

Stadiul convulsiv (al chintelor). Chinta este foarte caracteristică şi pune diagnosticul, care nu poate fi stabilit în perioada catarală. Este precedată de prodroame (nelinişte sau copilul se opreşte din activitatea lui, devine anxios). Chinta începe printr-o serie de secuse expiratorii de tuse, o scurtă perioadă de apnee şi apoi repriza (inspiraţie profundă, prelungită). Aceste secuse pot fi în număr mare, după care apare expectoraţia, cu care se termină chinta. Adesea chinta este însoţită de vărsături. Faciesul copilului este cianozat şi acoperit de transpiraţii. Numărul de chinte este variabil în cursul unei zile. Evoluţia stadiului de chinte este de 2—4 săptămîni.

Stadiul de convalescenţă durează apoi încă 2—3 săptămîni, tusea dispare şi bolnavul se reface progresiv. Uneori persistă vărsăturile.

Forme clinice : uşoare, medii şi severe. Sugarul face de obicei forme severe, atipice, şi fără repriză.

Diagnosticul *pozitiv* în forma obişnuită este uşor. *Elementul epidemiologic* are rol important (contact intrafamilial sau şcolar, receptivitate individuală). *Datele clinice,* mai ales în faza convulsivă, sînt elemente importante de diagnostic. *Datele de laborator :* leucocitoză (10 000-30 000/mm^3) cu hiperlimfocitoză (60—90%), mai evidentă la sfîrşitul perioadei catarale sau în prima săptămînă de chinte ; izolarea germenului în culturi (inconstantă, dar cînd este pozitivă, apare în 3—4 zile) ; evidenţierea germenului prin imunofluorescenţă (mai ales la începutul bolii) ; reacţii serologice (aglutinare şi fixare de complement) în stadiile mai tardive de boală.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţii (frecvente) : mecanice (hemoragii cerebrale, prolas rectal, pneumotorax etc.), bronhopneumonii, nervoase. Bronhopneumoniile sînt produse de *Bordetella pertussis* sau prin suprainfecţii bacteriene (stafilococ, streptococ, Klebsiella etc.). *Complicaţiile nervoase* sînt : *convulsiile* simple (în care evoluţia este bună) şi encefalopatia, datorită toxinei termolabile a cocobacilului sau anoxiei cerebrale (de obicei mortală). Tusea convulsivă poate redeştepta o tuberculoză latentă sau „stabilizată". Copilul scade în greutate, deoarece nu se poate alimenta, din cauza vărsăturilor alimentare.

Tratament. Tusea convulsivă nu este boală de internare obligatorie în spital. Sînt internate în spital formele severe, cele cu complicaţii, sau copii cu factori de risc (sub vîrsta de 2 ani, malnutriţie, distrofie, rahitism, cardiopatii congenitale convalescenţi după boli infecţioase).

Repausul la pat este obligatoriu pentru copii mici febrili sau în formele grave. Copiii cu forme uşoare şi medii sînt lăsaţi în aer liber.

Regimul alimentar cuprinde toate principiile alimentare şi va fi un regim bogat, care să asigure nevoile energetice, de lichide şi electroliţi. Alimentaţia se administrează în prînzuri mici şi repetate (mai ales după vărsături). În formele grave, nevoile calorice, de lichide şi electroliţi, sînt administrate pe cale parenterală (soluţii glucozate, de electroliţi, de aminoacizi, de lipide etc.).

În spital, bolnavul trebuie izolat în camere bine aerate, luminoase, cu temperatura constantă, cu umiditate de 40—50%, fără fum sau praf. La domiciliu sau în spital, izolarea durează 4 săptămîni, de la începutul bolii, sau 3 săptămîni de la apariţia chintelor ; această izolare este necesară pentru evitarea transmiterii infecţiei şi suprainfectarea bacteriană.

Copilul trebuie supravegheat permanent : numărul de chinte, intensitatea şi frecvenţa lor, vărsăturile (cantitatea şi numărul lor), febra, complicaţiile vor trebui să fie diagnosticate cît se poate de precoce.

Sedativele sînt folosite pentru calmarea chintelor de tuse şi agitaţiei bolnavului : barbiturice *(Fenobarbital,* intramuscular, 3—5 mg/kilocorp/zi) ; clorpromazină *(Clordelazin,* Plegomazin : 1—2 mg/kilocorp/zi) ; *prometazină (Romergan),* sirop pe cale orală sau fiole i. m. 1 mg/kilocorp/zi, în 3—4 prize ; bromoformul încorporat într-o soluţie pentru uz intern *(Tusomag :* 5 picături × 2—3/zi, între 2 şi 7 ani ; 10 picături × 2—3/zi între 7 şi 15 ani, în ceai sau lapte).

În tratamentul formelor grave de boală sau al complicaţiilor rar sînt indicaţi *hormonii glucocorticoizi ;* se începe tratamentul pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat,* 4—8 mg/kilocorp/zi), ulterior se continuă pe cale orală *(Prednison,* 1 mg/kilocorp/zi). Durata tratamentului cu corticoizi nu va depăşi 5—6 zile şi va fi întotdeauna asociat cu tratamentul antiinfecţios specific (antibiotice).

În timpul chintelor de tuse, copilul va fi scos la un geam deschis (pentru oxigenare) şi cu capul susţinut în poziţie verticală, pentru a se evita aspirarea lichidului de vărsătură în căile aeriene. Se face dezobstruarea nazo- şi orofaringiană, cu tampoane de vată.

Antibioticele sînt eficace în stadiul iniţial al bolii (primele 10 zile), obţinîndu-se scăderea contagiunii şi uneori, chiar scurtarea duratei bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Administrate tardiv nu influențează boala.

Eritromicina este antibioticul cel mai eficient, care trebuie administrat în doză de 50 mg/kilocorp/zi *(Eritromicină propionil)*, timp de 7 zile.

Ampicilina este folosită pe cale orală sau parenterală, în doză de 0,100—0,150 g/kilocorp/zi *(Ampicilină)*, timp de 7 zile. Nu este bine să se administreze copilului cloramfenicol sau tetraciclină.

Gamma-globulina hiperimună (Imunoglobuline umane specifice antipertussis), folosită în scop curativ, este discutată și contraindicată în perioada de chinte.

Tratamentul complicațiilor. Reanimarea respiratorie se face prin următoarele mijloace : copilul este ținut în poziție verticală (în timpul accesului), cu geamul deschis ; administrarea de oxigen prin sondă nazală ; respirație asistată sau gură-la-gură ; traheostomie și ventilație mecanică. Suprainfecțiile bacteriene se combat cu antibiotice pe cale generală. Insuficiența respiratorie trebuie tratată, numai în serviciile de terapie intensivă (vezi cap. „Insuficiența respiratorie").

Tratamentul convulsiilor : barbiturice *(Fenobarbital,* 0,003—0,005 g/kilocorp/zi, intramuscular), antipiretice *(Aminofenazonă L,* supozitoare pentru copii, 1—2/zi, sub vîrsta de 30 de luni ; 2—5/zi, copiilor mai mari ; *Aminofenazonă,* 0,050—0,150 g/zi, sub vîrsta de 30 luni ; 0,150—0,500 g/zi la copii mai mari administrat în 2—3 prize, sub formă de comprimate pisate sau soluție 1—2%), *calciu gluconic,* soluție 10%, administrat pe cale orală (2—3 ml/zi, pînă la vîrsta de 1 an, 3—5 ml/zi între 1 și 6 ani ; 5—10 ml/zi, copiilor mai mari).

Encefalopatia beneficiază de tratament complex, efectuat în servicii de terapie intensivă. Se administrează : antibiotice, hormoni glucocorticoizi, antitermice, depletive cerebrale, de ex., soluția de manitol 10—20% sau soluție de glucoză hipertonă, diuretice *(Furosemid),* administrate pe cale intravenoasă, și medicamente anticonvulsivante. Măsurile de reanimare respiratorie se situează pe primul plan.

Epistaxisul sau oricare altă hemoragie se tratează cu hemostatice *(Fitomenadion, Clorocalcin* etc.). În caz de hemoragie, supravegherea medicală trebuie să fie foarte atentă.

Profilaxie. Tusea convulsivă este boală de declarare obligatorie. Izolarea copilului, deci interzicerea de a merge la școală, este de treizeci de zile, după debutul chintelor.

Contacților receptivi li se pot administra *gamma-globulină umană specifică (Imunoglobuline umane specifice antipertussis).* Se asigură o imunitate de scurtă durată, dar utilă pentru protecție, mai ales la nounăscuți și sugari. Doza este de 0,2 ml/kilocorp, intramuscular, de repetat peste cîteva zile (2—4 zile). Pot fi administrate, tot în scop profilactic, gamma-globulinele standard *(Gamma-globulină),* dar doza va fi de 0,3 ml/kilocorp, intramuscular.

Vaccinul antipertussis este o suspensie de bacili omorîți, adsorbiți pe hidroxid de aluminiu. Vaccinarea este obligatorie în țara noastră și se face în primul an de viață (începînd cu luna a 3-a), cu trivaccinul difterotetano-pertussis, 3 injecții de 0,5 ml la 30 zile de interval ; revaccinarea se face după 6 luni de la doza a III-a și după 18 luni de la prima revaccinare.

Incidentele vaccinării antiper-

Scanned with OKEN Scanner

tussis : reacţii febrile, convulsii (foarte rare) sau, foarte grav, stadiul de rău convulsiv cu tulburări neuropsihice. Convulsiile în antecedente şi encefalopatiile constituie contraindicaţii de vaccinare antipertussis. Alte contraindicaţii : nefropatie, boli cronice grave, endemie de poliomielită sau gripală, convalescenţă de boli acute.

Dacă există contacţii şi vaccinaţi, sînt consideraţi potenţial receptivi. În astfel de situaţii, se face rapelul cu vaccinul antipertussis sau imunoglobuline umane specifice antipertussis sau gamma-globuline standard.

Bibliografie

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

BUŞILĂ V. T. — *Microbiologia (Buc.)*, 1973, *1*, 74.

COTARCEA SOFIA — Date actuale în diagnosticul şi tratamentul tusei convulsive, Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

FELDMAN G. V. şi colab. — *Lancet*, 1971, *1*, 379.

GAVRILĂ I. şi colab. — *Microbiologia (Buc.)*, 1973, 1, 56.

PĂUN L. — Terapia intensivă în bolile infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

PILLY E. — Maladies infectieuses, Paris-Lille, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

Rujeola

Rujeola este boală infecţioasă acută, produsă de virusul rujeolic (din grupa mixovirusurilor), foarte contagioasă. Boala are răspîndire universală, îmbolnăvind 99,9% din întreaga populaţie receptivă (înainte de 15 ani). La noi în ţară, valurile epidemice apar cam între 2—4 ani, în timp ce în mediul urban survin pe un fond endemic. Mortalitatea prin rujeolă a crescut în ultimii ani (mai ales la vîrstele foarte mici şi la bolnavii taraţi).

Rujeola este boală de declarare obligatorie, dar nu nominal, ci numeric, pe dări de seamă periodice. Nu este obligatorie internarea în spital. Copilul este izolat la domiciliu, cu condiţia să existe o izolare bună, cu 4 zile înainte şi 6 zile din momentul apariţiei erupţiei.

Tablou clinic. *Incubaţia* este fixă (10 zile) ; dacă s-au administrat gamma-globuline, incubaţia se prelungeşte pînă la 21-28 de zile. *Invazia* începe prin creşterea temperaturii (38—39°), catar ocular, nazal şi al căilor respiratorii, secreţie nazală abundentă, seromucoasă sau mucopurulentă. Uneori, apare epistaxis, stare clinică generală mai severă şi iritabilitate, edeme ale pleoapelor, fotofobie. Afectarea laringelui se manifestă prin tuse uscată, iritativă mergînd pînă la laringita obstruantă (crup rujeolic).

Enantemul este caracterizat prin congestie intensă a mucoasei bucale şi prezenţa de pete hemoragice (picheteu hemoragic). *Semnul Koplick* precedă cu 1—2 zile exantemul (mici elemente albicioase, uşor reliefate pe faţa internă a obrajilor şi pe gingii, pe un fond roşu). Copilul este inapetent, cu greţuri, vărsături, uneori diaree şi durere abdominală localizată predominant în fosa iliacă dreaptă. Cefaleea este persistentă şi intensă.

Scanned with OKEN Scanner

Erupția apare după 3—4 zile de la început sau la 14 zile de la contactul infectant. Este o erupție maculoasă, nepruriginoasă și separată de zone de piele sănătoasă ; elementele sînt catifelate. Erupția este centrifugă și generalizarea este terminată în 3 zile (începe retroauricular și se extinde centrifug).

Febra are tendința să scadă (dispare după 5—6 zile de la apariția erupției). Uneori există hipertrofie ganglionară superficială (limfotropismul virusului) și sindrom dureros în fosa iliacă dreaptă (afectarea plăcilor Peyer).

Adultul face o formă severă de rujeolă cu febră înaltă, erupție accentuată, iar complicațiile sînt mai severe.

Rujeola afectează aparatul respirator, producînd bronșita rujeolică ; radiologic, se observă infiltrație interstițială pulmonară (aspectul obișnuit al bolii). Limba este saburală și există inapetență. În sînge, se constată leucopenie cu neutrofilie și plasmocitoză.

Boala evoluează favorabil la copilul nutrit și crescut în bune condiții de igienă. Rujeola scade rezistența locală și generală ; din această cauză, orice întîrziere în defervescență ridică problema unei complicații.

Formele clinice ale rujeolei sînt numeroase. După *aspectul erupției*, aceasta poate fi miliară, buloasă, purpurică etc. Erupția este mitigată, dacă s-au administrat gamma-globuline. Există și rujeolă fără erupție. După *intensitatea* erupției, se descriu : rujeolă atipică, rujeolă hemoragică (gravă), rujeolă hipertoxică, cu insuficiență circulatorie etc.

Complicații : pneumonia și bronhopneumonia bacteriană, bronșita capilară (catarul sufocant), crupul rujeolic (prin suprainfecție bacteriană, foarte grav), stomatita, amigdalite, flegmon amigdalian, adenoidite, otită medie supurată (de obicei cu stafilococ). Dintre complicațiile neurologice, cea mai gravă este encefalita, care apare la sfîrșitul perioadei eruptive. Evoluția encefalitei este severă (30% decese și aceeași proporție de sechele).

Diagnostic. Se bazează pe *date epidemiologice* (contact infecțios cu 10 zile în urmă, absența rujeolei din antecedente) și pe *date clinice* (catar oculonazal, enantem bucal, semnul Koplick, erupție caracteristică, leucopenie) și, eventual, dacă este posibil pe examenul citologic al secreției nazale.

Tratament. Rujeola necomplicată se tratează numai simptomatic și, de obicei, la domiciliu. Sînt spitalizați numai bolnavii cu forme severe sau cu complicații sau cei cu condiții igienice nesatisfăcătoare la domiciliu. Rujeola nu are un tratament specific.

Tratamentul igieno-dietetic. Bolnavul este reținut la pat pentru întreaga durată de febrilitate și încă 7 zile de afebrilitate, într-o cameră spațioasă, luminoasă și cu temperatură medie de 20—21°. Nu sînt permise vizitele, cu excepția acelora care-i acordă îngrijire. Dezinfecția spațiului de spitalizare se face permanent. Se asigură o igienă perfectă a mucoaselor și a tegumentelor, cavitatea bucală fiind curățită cu infuzie de mușețel. Tot cu infuzie de mușețel călduț se șterg și secrețiile oculare. Uscarea mucoasei se tratează printr-o hidratare corespunzătoare sau prin aplicații de comprese umede. Aceeași toaletă, cu soluție salină 0,9%, se face pentru cavitățile nazale. Se controlează zilnic urechile și mastoidele.

Alimentația, în perioada febrilă, cuprinde un regim bogat în lichide (compot, lapte, iaurt, supă de zarza-

Scanned with OKEN Scanner

vat, apă minerală, sifon etc.), administrate cu prudenţă şi ţinînd seamă de toleranţa digestivă ; apoi, regimul poate fi îmbogăţit cu bulion de carne, fructe, paste făinoase. Odată cu intrarea în afebrilitate, alimentaţia este mixtă, incluzînd glucide, lipide, proteine şi vitamine.

Tratamentul medicamentos (simptomatic). Febra foarte crescută se combate cu antipiretice *(Aminofenazonă*, comprimate sau soluţie 1—3% ; *Aminofenazonă L*, supozitoare care conţin şi fenobarbital, 1—3/zi, în raport cu vîrsta). Dacă febra este foarte mare, şi în special la copilul mic, se folosesc împachetările reci. Deshidratarea, rezultată din nealimentare şi vărsăturile repetate, este corectată cu soluţii injectabile (soluţie glucoză izotonă 5‰, soluţie clorurosodică 0,9% sau soluţie Ringer).

Vărsăturile se combat cu *proclorperazină (Emetiral*, supozitoare cu 0,005 g, 1—2/zi).

Tusea iritativă din perioada catarală se tratează cu un produs *(Codenal)* compus din codeină şi fenobarbital, care se administrează numai la copilul peste 3 ani, în doză de 1/4—1 comprimat/zi, sau cu clofedanol *(Calmotusin)*, soluţie pentru uz intern (5—15 picături de 3—4 ori/zi), care acţionează rapid şi de durată lungă asupra centrului tusei. Prezintă avantajul că poate fi administrat sugarilor.

Laringita catarală din perioada de început a bolii este influenţată favorabil de comprese calde şi umede aplicate pe gît, şi de o puternică umidificare a aerului din cameră.

Sedarea copilului se face cu *prometazină (Romergan)* sirop pentru copii ; la copil, doza este de 0,5—1 mg/kilocorp/zi, repartizată în 3—4 prize, în timpul meselor, numai peste 3 ani.

Copiii cu carenţe vitaminice, anterioare bolii, vor primi vitamine C, B_1, B_6 etc.

Pentru medicul practician, este importantă *prevenirea complicaţiilor*, respectînd anumite norme :

— igiena corporală şi a locuinţei să fie ireproşabilă ;

— izolarea bolnavului, în momentul apariţiei complicaţiilor septice, cu potenţial infecţios foarte mare pentru alţi bolnavi, concomitent cu dezinfectarea corectă a spaţiului de spitalizare şi a lenjeriei bolnavului ;

— copiii taraţi şi în special cei sub vîrsta de 2 ani vor fi internaţi în serviciile de boli infecţioase ;

— copiii mici, contacţi de rujeolă, vor primi în scop profilactic *gammaglobuline standard*, 0,2 ml/kilocorp *(Gamma-globulină)*, sau *gamma-globuline specifice (Imunoglobuline umane specifice antirujeolă)*, în primele 4 zile de la contactul infectant ; administrate după 4 zile, nu se mai realizează profilaxia rujeolei, ci numai atenuarea acesteia.

Tratamentul complicaţiilor. O condiţie importantă pentru prevenirea complicaţiilor este diagnosticarea lor foarte precoce şi instituirea tratamentului cu toată urgenţa.

Antibioticul care va fi folosit va fi ales cu multă chibzuinţă, de preferat fiind cele bactericide, care nu au mai fost folosite niciodată la bolnavul în cauză, şi care cuprind în spectrul lor de acţiune foarte probabil germenii care au determinat complicaţia. Medicaţia antiinfecţioasă este numai o parte din ansamblul terapeutic. Nu trebuie ignorate şi alte îngrijiri : oxigenoterapia, intubaţia laringiană sau traheostomia, drenajul colecţiilor purulente accesibile chirurgical. Cu fiecare investi-

Scanned with OKEN Scanner

gaţie, se va face efortul pentru punerea în evidenţă a agentului etiologic, util pentru conducerea şi controlul tratamentului antiinfecţios prin laboratorul clinic.

Pneumoniile şi *bronhopneumoniile* beneficiază de un tratament complex. Se folosesc ca antibiotice penicilinele naturale, penicilinele semisintetice, macrolidele şi în unele cazuri tetraciclinele. Cloramfenicolul trebuie folosit cît mai puţin, rezervîndu-l aproape numai în tratamentul febrei tifoide. Antibioticoterapia se conduce după următoarele criterii : scăderea febrei, ameliorarea stării generale, ameliorarea aspectului radiologic pulmonar (examene radiologice repetate). Dozele zilnice de antibiotice vor fi calculate astfel încît să se obţină niveluri antimicrobiene eficace şi să nu se înregistreze reacţii adverse.

Tulburările hidroelectrolitice se corectează cu soluţii glucozate 5‰ şi 10%, soluţie clorurosodică 0,9%, soluţii Ringer etc., în cantităţile impuse de starea generală clinică. Rareori, în special în formele severe, se folosesc soluţii macromoleculare *(Dextran-40).* Alte tratamente utile : tonicardiace, antitermice, anticonvulsivante şi administrare de oxigen, în mod intermitent.

Crupul rujeolic, apărut tardiv, ca urmare a suprainfectării laringelui, se tratează în servicii de specialitate, din cauza complexităţii tratamentului. Antibioticele, de preferat bactericide, se folosesc în doze similare, ca şi pentru complicaţiile pulmonare.

Spasmul laringian se tratează astfel : comprese foarte calde în regiunea laringelui, *clorpromazină (Clordelazin,* Plegomazin), în doză de 1—2 mg pe kilocorp/zi, divizată în 3 prize şi la intervale egale ; *prometazina (Romergan)* este folosită pentru acţiunea antihistaminică şi sedativă. În formele severe, se întrebuinţează *hormoni glucocorticoizi,* la început pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat,* 200—300—400 mg/zi), timp de 2—3 zile, urmărind în special acţiunea lor antiinflamatorie.

Aerul din spaţiul de spitalizare trebuie umidificat ; se face oxigenoterapie, aspirarea secreţiilor bronşice se face permanent. În cazurile foarte grave, este bine să se procedeze la traheostomie (prezintă multe avantaje faţă de intubaţie). Acest tratament este controlat permanent, urmărind oxigenarea (scăderea cianozei), pulsul şi starea generală (îmbunătăţită apreciabil).

Otita, diagnosticată precoce, se tratează local (paracenteză) şi general, cu medicamente antiinfecţioase.

Encefalita (encefalomielita rujeolică) este o complicaţie gravă, cu o mortalitate foarte mare (30%) şi cu importante sechele grave. Antibioticele sînt necesare numai cînd encefalitei i se asociază o meningită purulentă. Hormonii glucocorticoizi sînt folosiţi în doze mari pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat,* 100—200 mg de 3 ori/zi), apoi pe cale orală *(Prednison).* Efectele antiinflamatorii sînt bune, ducînd la rezultate clinice mult superioare loturilor care nu au primit tratament cortizonic. Antihistaminicele *(Romergan)* par să aibă efecte favorabile ; deconectantele neuroganglionare *(Clordelazin),* în dozele enunţate, au efecte sedative bune, mai ales la bolnavii hiperexcitabili ; medicamentele anticonvulsivante (bromuri, barbiturice) au rezultate terapeutice bune.

La bolnavii cu tulburări de deglutiţie, alimentaţia va fi parenterală.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

BASTIN R. şi colab. — *Presse méd.*, 1964, 72, 1 711.
CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases : Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, New York—Edinburgh—Londra, 1971.
DEDIU ŞT. — *Viaţa med.*, 1959, 6, 3, 237.
DUMINICĂ AL., TOMA E. — Manual de farmacologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, cap. 195, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Rubeola

Rubeola este boala infecţioasă determinată de virusul rubeolic (mixovirus), foarte contagioasă, cu o evoluţie favorabilă în marea majoritate a cazurilor, însă cu consecinţe severe, cînd boala survine la gravide în primul trimestru de sarcină, din cauza riscului malformaţiilor congenitale. Este răspîndită pe întregul glob, nefiind boală declarabilă ; nu se cunoaşte morbiditatea, şi peste jumătate din cazuri evoluează ca infecţii subclinice.

Virusul rubeolic poate fi izolat din spălătura nazofaringiană, cu 5—6 zile înainte de apariţia erupţiei şi din sînge, urină, fecale, leucocite cu 7 zile după apariţia erupţiei. Este un virus care nu are variaţii de antigenitate, ci numai de teratogenitate. Infecţia naturală şi boala experimentală este realizată prin instilarea de produse infectate în nazofaringe şi realizează viremia (virusul a putut fi izolat din sînge). Prinderea ganglionilor limfatici este constantă, deoarece virusul este limfotrop. Rubeola congenitală se realizează prin transmiterea transplacentară a virusului la făt. Boala apare după vîrsta de 6 luni, epocă în care dispare imunitatea transmisă transplacentar de la mamă.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 14—21 zile, cu o medie de 18 zile. Boala începe printr-o *fază prodromală*, cu uşoară creştere a temperaturii, cefalee, fenomene catarale moderate (conjunctivale şi nazale), faringită şi adenopatii (sînt prinşi în special ganglionii occipitali, retro- şi submastoidieni, laterocervicali, submaxilari, axilari, epitrohleeni şi inghinali), de mărimi diferite şi consistenţă crescută. *Erupţia* (scarlatiniformă sau rujeoliformă), formată din macule palide neconfluente, apare după 48 de ore de la începutul bolii, predominînd la faţă, regiunile lombare şi fesiere. La adult, erupţia este mai intensă, însă dispare fără a lăsa urme. Generalizarea se face într-o singură zi şi dispare după 3—4 zile. Uneori, există vagi dureri articulare şi splenomegalie. Evoluţia este uşoară. Adenopatiile se menţin 2—3 săptămîni. Există şi forme clinice fără exantem.

Complicaţii. Cele *bacteriene* (angine, otite, pneumonii), sau virale (artrita rubeolică, encefalita rubeolică) sînt în general rare.

Artrita rubeolică sau reumatismul rubeolos se manifestă cu dureri articulare şi periarticulare, care persistă 2—3 săptămîni, pretîndu-se la confuzii cu reumatismul articular acut.

Encefalita sau *encefalomielita rubeolică* (1 caz la 5 000 îmbolnăviri) apare la sfîrşitul perioadei eruptive. Clinic, se manifestă uneori numai dezorientare, alteori cu cefalee, convulsii şi comă. Patogenia pare de na-

Scanned with OKEN Scanner

tură alergică. Se remite complet, sau uneori lasă sechele decelabile clinic şi pe E.E.G.

Rubeola la gravide, apărută în primele 3 luni de sarcină, determină leziuni grave ale embrionului, manifestate prin *malformaţii* cardiace, auditive şi oculare. Acestea apar şi dacă rubeola este contractată şi în trimestrul al II-lea de sarcină. Observaţiile au fost făcute de Gregg în 1941. Riscul de malformaţii este cu atît mai mare, cu cît rubeola a fost contractată mai la începutul sarcinii (de ex., procentul de malformaţii este de 22% în primele 2 luni de sarcină şi de 6% în cursul celei de-a 3-a luni).

Rubeola congenitală este o boală severă a nou-născutului, cu grave leziuni organice: malformaţii cardiace (canal arterial persistent, stenoză pulmonară, comunicaţii interventriculare), leziuni oculare (cataractă, corioretinită, microoftalmie), microcefalie şi întîrziere mintală, purpură prin trombopenie, anemie hemolitică, leziuni osoase metafizare şi leziuni ale boltei craniene, hepatosplenomegalie. Icterul apare precoce, concomitent cu creşterea transaminazelor. În epidemia din 1964 din S.U.A., 10% din copii, rezultaţi din mamele care au avut rubeolă în primul trimestru, au prezentat malformaţii. Evoluţia îndelungată se demonstrează prin persistenţa virusului în urină, rinofaringe, şi în alte organe. Nou-născutul cu rubeolă congenitală poate să formeze IgM, fapt care arată competenţă imunologică a fătului pentru antigenul viral. Fătul primeşte de la mamă IgG. Anticorpii produşi în organismul fătului nu realizează stingerea infecţiei, deoarece anticorpii nu pătrund acolo unde este cantonat virusul.

Diagnostic. Este uşor în caz de epidemie sau în caz de contact de rubeolă. Diagnosticul clinic este uneori dificil, din cauza existenţei formelor de rubeolă fără erupţie, dar cu adenopatii. Izolarea virusului prin spălătură nazofaringiană este o metodă numai de cercetare. Tehnica anticorpilor fluorescenţi ajută identificarea rapidă a antigenului. Metodele serologice pun în evidenţă anticorpi neutralizanţi, fixatori de complement sau inhibitori ai hemaglutinării (testul cel mai uşor de realizat).

Tratament. *Repausul la pat* este obligatoriu numai 8—10 zile, pe durata exantemului şi încă 4—5 zile după dispariţia lui. *Izolarea* se face la domiciliu, în condiţii de igienă foarte bune. Camera de izolare spaţioasă, luminoasă, cu temperatura, în perioadele de frig, de 20—21°. Nu se permite accesul la bolnav al altor persoane, cu excepţia celor care-l îngrijesc.

Igiena tegumentelor şi mucoaselor este obligatorie, cavitatea bucală va fi curăţită de mai multe ori pe zi, după mese, prin gargară cu ceai de muşeţel. Cînd există secreţii oculare, vor fi curăţate cu infuzie de muşeţel.

Regimul alimentar este lichidian (lapte, iaurt, compot, supă de zarzavat, apă minerală, sifon etc.) în perioada febrilă şi eruptivă, pentru ca după 2—3 zile să se treacă la regim mixt, care conţine glucide, lipide, protide şi vitamine.

Ca *tratament simptomatic*, se tratează *febra*, dacă există *(Aminofenazonă)*, durerile articulare *(Acid acetilsalicilic*, 2—4 g/zi, la adult, în 4 prize; 0,10—0,20 g/zi, la copilul pînă la $2^1/_2$ ani; 0,20—0,50 g/zi între $2^1/_2$ şi 15 ani).

Complicaţiile, foarte rare, sînt prevenite prin igiena corporală şi a spaţiului de izolare; dacă apar (de ex. otită), se recomandă tratamentul cu peniciline (naturale sau semisintetice)

Scanned with OKEN Scanner

sau macrolide (vezi cap. „Antibiotice").

Profilaxie. Femeia gravidă, care a venit în contact cu bolnavul de rubeolă (formă aparentă sau inaparentă de boală) va face, în primele 24—48 de ore, profilaxie cu *gamma-globuline standard (Gamma-globulină)*, în doze mari ; sînt autori care recomandă să se folosească 20—30 ml (0,3—0,5 ml/kilocorp) şi, eventual, să se repete doza. Efectul acestei profilaxii este îndoielnic. Sînt foarte utile, în profilaxie, *gamma-globulinele specifice (Imunoglobuline umane specifice antirubeolă)*. Această profilaxie este aproape inutilă după luna a 4-a de sarcină. Trebuie să se ia în considerare şi starea imunitară a gravidei, ştiind că peste 80—95% din femeile tinere au fost imunizate ocult. Există cercetări care conchid că profilaxia cu gamma-globulină standard, administrată precoce şi în doze mari, este capabilă să împiedice rubeola maternă şi implicit afectarea fătului. Dacă profilaxia se efectuează în perioada eruptivă a bolii, nu asigură nici o prevenire şi malformaţiile sînt posibile.

Vaccinarea antirubeolică are proba timpului relativ scurtă (a fost efectuată numai în ultimii ani). Numeroşi cercetători au folosit o susă vie şi de virulenţă atenuată. Au fost folosite numeroase suşe : Meyer şi Parkman au folosit susa HPV 77, după care au apărut însă artralgii şi chiar artrite. Imunitatea după vaccinare se instalează la 4 săptămîni, dar este inferioară celei rezultate prin trecerea prin boală. Vaccinul se administrează subcutanat 0,5 ml. Se poate inocula de la vîrsta de 1 an şi pînă la pubertate, cît şi la femeia în perioada de activitate genitală, cu condiţia să nu rămînă gravidă timp de 2 luni din momentul vaccinării. Gravidele nu sînt vaccinate, din cauza riscului de malformaţii, deoarece acestea pot să apară chiar după vaccinurile cu virusuri vii, atenuate.

Bibliografie

ALAGILLE D. şi colab. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1968, 25, 393.

BADILLET M. şi colab. — *Presse méd.*, 1967, 75, 16, 899.

BASTRIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

BONNENFANT F. — Encycl. med-chir. Maladies infectieuses, Paris, 1968, p. 781-788.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, Edinburgh—New York—Londra, 1974.

GAVRILĂ I. — Curs de boli infecţioase, vol. II. Litografia I.M.F., Bucureşti, p. 214.

HARRISON R. T. — Principes de médicine interne, cap. 196, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

MC. DONALD J. C. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1967, 3, 663.

RAVINA H. J. — *Presse méd.*, 1965, 75, 42, 2 400.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Varicela

Varicela este o boală infecţioasă acută, benignă şi foarte contagioasă, determinată de un virus din grupul herpes-virus. Este răspîndită pe tot globul, endemică în oraşe şi uneori epidemică. Morbiditatea este asemănătoare cu a rujeolei. Copiii din oraşe fac boala în proporţie de 75% pînă la vîrsta de 15 ani. Mortalitatea este redusă. Varicela este boală de decla-

rare obligatorie, dar nu nominal, ci numeric pe dări de seamă periodice. Internarea în spital nu este obligatorie.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 10—15 zile (uneori 20 de zile). *Perioada preeruptivă* durează 24—48 de ore, cu o simptomatologie foarte variată : cefalee, febră moderată (12—24 de ore), mialgii şi uneori, o erupţie fugară (rash) de aspect scarlatiniform.

Elementele eruptive apar la început pe torace (unde este şi densitatea lor cea mai mare), după care se generalizează pe tot tegumentul, inclusiv pielea capului. La început, sînt macule eritematoase mici, rotunde sau ovale ; după cîteva ore, evoluează în papule şi apoi vezicule, înconjurate de o areolă roşie. După cîteva zile, vezicula se deprimă în centru (în acest stadiu este uniloculată), lichidul se tulbură (pustule) şi apar cruste, care după ce cad nu lasă urme (cu condiţia ca veziculele să nu fi fost infectate cu germeni piogeni). Erupţia este uşor pruriginoasă (prin scărpinare se infectează) ; apare în puseuri succesive (2—3), fapt care explică de ce în aceeaşi regiune elementele sînt de vîrstă diferită (aspectul erupţiei este polimorf). Erupţia are o evoluţie centripetă. Sînt afectate şi mucoasele : bucală, faringiană, laringiană (crup varicelic), conjunctivală (fotofobie, lăcrimare, durere). Pe mucoase, există ulceraţii, cu aspect de afte, foarte dureroase.

Febra este moderată şi apare în primele zile ale perioadei eruptive, crescînd totdeauna cînd apare un nou puseu eruptiv. Durata medie a bolii este de 10—15 zile, evoluînd în general spre vindecare, urmată de o imunitate definitivă.

Formele clinice, numeroase, ţin de reactivitatea individului şi nu de virus. Există forme severe, la cei cu rezistenţă scăzută (terapie cortizonică, leucemie, boala Hodgkin, foşti bolnavi de boli infecţioase severe) ; varicela hemoragică apare foarte rar, dar este foarte gravă ; varicela gangrenoasă este de asemenea gravă ; varicela uşoară sau formele larvate rămîn în stadiul de macule şi papule.

Complicaţii. *Pneumonia variceloasă primară* este frecventă, în special la adult, unde poate lua aspecte severe (hemoragică) ; apare între a 2-a şi a 6-a zi de boală. Nu este influenţată de terapia cu antibiotice.

Encefalita variceloasă seamănă clinic cu cea din rujeolă, deoarece leziunile anatomopatologice, semnele clinice şi prognosticul sînt aproape superpozabile (apare extrem de rar, 1 caz la 10 000 de bolnavi). Mortalitatea prin encefalită este de 10%, şi aproximativ 15% din foştii bolnavi care au făcut encefalită rămîn cu sechele psihice grave. S-au descris *poliradiculonevrite* extensive (apropiate de sindromul Guillain-Barré), *nevrite* de nervi cranieni (paralizie facială) şi rareori *mielite.*

Complicaţiile *bacteriene* sînt curente : apar în condiţii de slabă igienă, sau ca urmare a gratajului. Stafilococul şi streptococul sînt germenii piogeni cel mai frecvent întîlniţi. Veziculele infectate lasă cicatrice şi constituie porţi de intrare pentru infecţii grave sistemice : septicemii cu stafilococ, streptococ, anaerobi, germeni gramnegativi.

Varicela necomplicată se vindecă. Decesele pot fi date de formele severe, dar mai ales de complicaţiile bacteriene şi virale (neurologice). Adultul face o varicelă mai severă şi complicaţii la fel de severe.

Tratament. Formele obişnuite sînt tratate la domiciliu. În spital, se internează : copii din colectivităţi, co-

Scanned with OKEN Scanner

pii care nu au condiţii de îngrijire la domiciliu, forme severe, forme cu complicaţii.

În forma comună, problema principală este *prevenirea complicaţiilor*, care se face prin educaţia sanitară a celor care dau îngrijire la domiciliu. În spital, se va respecta cu rigurozitate tehnica aseptică. Tegumentele şi mucoasele sînt permanent curăţite, ca şi obiectele de care se serveşte bolnavul. Tegumentele se pudrează cu pudră de talc mentolat (1—2%), sau cu alcool mentolat, în scopul de a reduce pruritul. Unghiile copilului sînt tăiate, iar mîinile se acoperă cu bandaje sau mănuşi, pentru împiedicarea gratajului şi a suprainfectării. Copilul poate fi îmbăiat după căderea crustelor, deoarece deschiderea timpurile a veziculelor constituie porţi de intrare pentru bacterii.

Bolnavul poate fi vizitat în camera sa numai de cei care îl îngrijesc. Nu vor avea acces în camera bolnavului persoane care prezintă leziuni supurative (şi în special deschise). Lenjeria de corp şi de pat, dezinfectată, este schimbată ori de cîte ori este nevoie.

Repausul la pat este în medie de 7—8—10 zile ; poate fi prelungit numai dacă apar elemente eruptive noi sau dacă boala ia o alură severă.

Regimul alimentar, la început, va fi un regim pentru febrili (ceai, lapte, iaurt, compoturi, supă de zarzavat pasată, sifon, apă minerală, siropuri). Cînd alimentarea este posibilă şi febra a scăzut, se trece direct la regimul normal.

Nu există o medicaţie antivirală. Antibioticele nu se folosesc pentru prevenirea infecţiilor bacteriene. Ele sînt de folos şi indicate, cînd s-au produs suprainfecţiile bacteriene (vezi cap. „Antibiotice").

Hormonii glucocorticoizi sînt *absolut* contraindicaţi, deoarece realizează forme severe de varicelă. Dacă infecţia variceloasă apare la un bolnav sub tratament imunosupresiv sau cu hormoni corticoizi, evoluţia bolii este gravă, mergînd spre deces (fie prin boala de bază, fie datorată corticoterapiei). Hormonii glucocorticoizi pot fi folosiţi în următoarele situaţii : forme toxice de boală, encefalită variceloasă. În aceste cazuri, doza de corticoizi pe cale orală *(Prednison)* este de 0,001 g/kilocorp/zi, respectînd toate condiţiile administrării corticoizilor : regim alimentar desodat, bogat în proteine şi mai sărac în glucide şi lipide.

Profilaxie. *Izolarea* bolnavului se face de obicei la domiciliu (dacă are condiţii de igienă). Pentru a fi internaţi în spital, bolnavii vor fi triaţi cu grijă, din cauza multiplelor condiţii care favorizează suprainfecţiile bacteriene (de obicei severe cu germeni de spital).

Contacţii sînt lăsaţi în colectivitate timp de 10 zile, apoi sînt izolaţi alte 10—11 zile. Adulţii nu sînt carantinaţi.

Gamma-globulinele standard *(Gamma-globulină)* nu pot preveni boala, dar dacă sînt administrate, boala are o evoluţie mai uşoară (febră mai mică, vezicule mai rare). Imunoglobulinele specifice, preparate de la foştii bolnavi cu herpes zoster, sînt folosite pentru a preveni sau modifica evoluţia clinică a varicelei, dar trebuie administrate în primele 24—48 de ore de la contact. Se administrează mai ales bolnavilor cu tratamente imunosupresive (hormoni glucocorticoizi), bolnavilor slăbiţi de alte boli severe sau gravidelor.

Imunizarea activă nu este posibilă, deoarece nu există încă un vaccin. Aerisirea camerelor şi dezinfecţia cu raze ultraviolete sînt eficiente.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1971, p. 57, 159-160.
BASTIN R. şi colab. — *Presse méd.*, 1963, 71, 1 873.
BRUCKNER SILVIA — *Viaţa med.*, 1960, 12, 876.
CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases — Livingstone, Edinburgh—New York—Londra, 1974.
DUMINICĂ AL., TOMA E. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, Cap. 199, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.
LEONESCU M. şi colab. — *Pediatria (Buc.)*, 1962, 2, 143.
MONNET P. — *Lyon méd.*, 1958, 5, 1 127.
VERLIAC F. — Encycl. méd.-chir. Maladies infectieuses, Paris, 1966, p. 846-847.
VOICULESCU M., MĂGUREANU E. — Virozele respiratorii, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Herpes zoster

Herpes zoster (zona) este o boală infecţioasă şi contagioasă, determinată de acelaşi virus care provoacă varicela (grupul herpes-virus). Este boală contagioasă, deoarece un bolnav cu herpes zoster poate produce o epidemie de varicelă, într-o colectivitate de copii receptivi. Apare extrem de rar la copil ; apare mai ales după vîrsta de 20 ani în peste 90% din cazuri, de obicei sporadic.

Tablou clinic. Boala este o ganglioradiculonevrită unilaterală însoţită de o erupţie cutanată, veziculoasă, dureroasă, localizată strict în teritoriul nervului afectat.

Incubaţia nu se cunoaşte sigur, deoarece este o reactivare a unui virus latent, în cazurile în care a scăzut rezistenţa organismului. Nu este cunoscută bine nici patogenia (ganglionul rădăcinii dorsale a nervului atins este crescut de volum şi hemoragic ; edemul se întinde de-a lungul nervului periferic şi poate uneori atinge măduva spinării).

Boala începe cu *febră* (în 30% din cazuri) şi *dureri* în teritoriul tributar rădăcinilor nervoase sensitive atinse (ca arsură sau înţepătură). Durerea poate fi simultană cu erupţia sau o poate preceda cu 4—5 zile.

Erupţia are topografie radiculară. Se dezvoltă pe un placard eritematos, urmat de apariţia de papule roşii, care în timp de 2 săptămîni trec prin stadiul de veziculă şi crustă. Leziunile sînt situate transversal în lungul unui hemitorace sau vertical pe braţ sau pe gambă. Erupţia este însoţită de adenopatie satelită, concomitent cu mari tulburări senzitive şi simpatice în teritoriul afectat. Atingerea ganglionului trigemenului (Gasser) generează dureri în teritoriul trigemenului, cu : cefalee, pareză a muşchilor pleoapelor. Leziunile apar pe faţă, în gură şi adesea pe cornee. Cînd este afectat ganglionul geniculat, se înregistrează : paralizie facială, tulburări auditive, vertij. Sistemul nervos central este afectat cînd există leziuni de nervi cranieni.

Herpesul zoster evoluează în 2—4 săptămîni, pînă la vindecarea leziunilor cutanate. Complicaţie neplăcută este persistenţa sindromului dureros timp de săptămîni sau luni, şi mai ales la bolnavul vîrstnic.

Forme clinice : zona toracică (55% din cazuri), zona gîtului (20%), a nervilor lombari şi sacraţi (15%) şi a ramurii oftalmice a trigemenului (15%). Sînt şi alte forme clinice : zona hemoragică şi necrotică (gravă), zona frustă, zona atipică şi zona di-

Scanned with OKEN Scanner

seminată (variceliformă), la bolnavii cu rezistenţă scăzută (trataţi cu imunsupresive).

Complicaţii (frecvente) : *neurologice* (paralizii, prin lezarea neuronului motor periferic, paralizie facială în zona ganglionului geniculat, paralizie oculomotorie în zona oftalmică), *manifestări viscerale* (laringotraheită şi pneumonie zosteriană, hematemeză, sindrom pseudooclusiv, colici intestinale). Complicaţiile infecţioase cu piogeni, cînd apar, sînt de temut. Sînt posibile sechele : keratită, algii postzosteriene, mai frecvente la bolnavul în vîrstă.

Diagnostic. Este greu de făcut înainte de apariţia erupţiei, deorece durerile toracice sau abdominale pot presupune afecţiuni locale. Epidemiologic, uneori, se pune în evidenţă contactul cu un bolnav de varicelă. Diagnosticul clinic se pune pe caracterul zonal al erupţiei, asociat cu dureri de tip radicular. Examenul citologic (frotiu dintr-o leziune eruptivă, colorată cu Giemsa) arată celule multinucleate şi celule epiteliale cu incluzii intranucleare eozinofile.

Tratament. Nu există un tratament etiologic, întregul tratament al zonei este simptomatic. Repausul durează 7—10 zile. Regimul alimentar este complet. Local, leziunile se ating cu o soluţie de alcool, mentol-fenol 2% sau talc mentolat 2% (pudră sicativă).

În caz de suprainfecţie cu germeni piogeni, se fac spălături cu soluţii de clorhexidină (Hibitan) sau cu spray de clorhexidină din soluţia 1% (cu mare eficienţă pe germenii gramnegativi). Cînd suprainfecţia devine severă, se administrează antibiotice, pe cale generală (vezi „Antibiotice").

Durerea se combate prin *medicaţie antialgică (Algocalmin)* şi *antiinflamatorie (Fenilbutazonă).* În durerile foarte severe, se recomandă neuroleptice *(Levomepromazin,* Nozinan, la adult 100 mg/zi, în mai multe prize). Pot fi folosite *anestezice locale (Xilină),* pentru infiltraţii ale ganglionilor paravertebrali (în cazuri deosebite). Nu se folosesc corticoizi, deoarece favorizează diseminarea erupţiei.

Problema durerii care mai persistă este importantă, deoarece este nevoie să se folosească tratamente diverse : fenotiazine, infiltraţii cu xilină, hormoni glucocorticoizi. Uneori, intensitatea deosebită a acestor algii indică intervenţia chirurgicală : neuro- sau radicotomii sau chiar cordotomie anterolaterală.

Bibliografie

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, cap. 58, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

DUNĂ FL., VOICULESCU M. — *Viaţa med.*, 1960, 4, 341.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médicine interne, cap. 199, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Herpesul (herpes simplex)

Herpesul este o boală infecţioasă acută, determinată de virusul herpetic. Are două forme principale : herpes simplex primar (evoluţie asimptomatică, de obicei la sugari) şi herpes simplex recidivant.

Tablou clinic. a) *Herpesul primar* (primoinfecţia se produce între 2

Scanned with OKEN Scanner

și 4 ani, uneori mai tîrziu). Copiii între 4 și 10 ani au anticorpi antiherpetici, ca și adultul. Primoinfecția în 90% din cazuri este inaparentă, uneori poate să se manifeste printr-o gingivostomatită (ulcerații care se suprainfectează repede și adenopatie cervicală). Sînt posibile și alte localizări : rinită, keratoconjunctivită, eczema herpetiformă (formă severă de boală cu mortalitate 10%), meningoencefalită herpetică, panarițiul herpetic (mai ales la personalul medical). La bolnavii cu imunitatate scăzută, primoinfecția produce ulcerații esofagiene sau pneumonie interstițială.

b) *Herpesul recidivant* este o boală localizată (datorată reactivării unei infecții latente). Este declanșat în condiții de scădere a reactivității : pneumonii, meningite, gastroenterocolite acute, viroze de căi respiratorii, sarcină, menstruație etc.

Erupția herpetică cutanată sau mucoasă se poate localiza pe : buze, narine, obraz, lobulul urechii, fese, organe genitale. Mai rar, apare pe faringe, degete, mamelon (vezicule, care se ulcerează și se cicatrizează în 7—10 zile). Herpesul genital recidivant apare pe gland, prepuț, șanțul balanoprepuțial. Herpesul genital la femeie este frecvent și mai sever. Keratita herpetică recidivantă are prognostic sever, prin sechelele pe care le lasă.

Diagnostic. *Datele epidemiologice* sînt utile în diagnostic mai ales în colectivități de copii, în maternități și în secții de nou-născuți (se interzice accesul oricărei persoane cu herpes la nou-născuți sau la sugari). Pentru diagnosticul de laborator, se poate face izolarea virusului, fixare de complement, testul cu anticorpi fluorescenți. În encefalita herpetică, virusul trebuie izolat din sistemul nervos pentru confirmarea diagnosticului.

Tratament. În *herpesul cutanat benign,* localizat, tratamentul este simptomatic, așteptînd să se producă vindecarea. Nu se folosesc antiseptice agresive. Pentru evitarea suprainfecției bacteriene în leziunile cutanate, se fac tamponări cu alcool (de preferat iodat) și pudră sicativă inertă. Pentru ulcerațiile de pe mucoase, se face gargară cu infuzie de mușețel sau cu soluții foarte slabe dezinfectante (de ex., soluții 0,5% de clorhexidină sub formă de gargară).

Herpesul genital la femeie este ameliorat prin băi cu permanganat de potasiu.

Gingivostomatita acută se tratează prin spălături bucale cu mușețel, urmate de spălături cu ser bicarbonatat. Unii recomandă un tratament local cu soluție 1% de hidrocortizon, care ar remite durerea.

În *suprainfecții bacteriene,* se aplică local antibiotice : neomicină, tetraciclină.

Se combate durerea (*Algocalmin,* comprimate, supozitoare sau fiole ; *Aminofenazonă,* comprimate ; *Paracetamol,* comprimate, supozitoare) și pruritul (*Nilfan,* drajeuri ; *Romergan,* drajeuri.)

Eczema herpetică (erupția variceliformă de tip Kaposi) necesită terapie cu antibiotice pe cale generală, pentru a preveni sau a vindeca suprainfecția bacteriană.

Nici un vaccin omorît sau atenuat nu s-a dovedit eficient. Gamma-globulinele administrate (doze foarte mari) rămîn inoperante, sau li se poate atribui o activitate slabă.

Corticoterapia locală este absolut contraindicată (de ex. în tratamentul herpesului ocular, poate duce la pierderea ochiului).

Idoxuridina sau *IDU* (5-iodo-2-dez-

Scanned with OKEN Scanner

oxiuridină) este folosită mai ales în tratamente locale, sub formă de colire (0,1%), cu rezultate bune în keratita herpetică, a cărei evoluţie netratată este foarte gravă. Poate fi folosită pomada oftalmică 0,5% de 4—5 ori pe zi. S-a încercat tratamentul herpesului vulvovaginal cu IDU (100 mg/ml), în apă, în băi de şezut, de 4—5 ori pe zi, cu rezultate bune (scade febra, durerea şi vindecarea leziunilor). Recent, IDU a fost încercat, pe cale generală, în encefalita herpetică, în doze de 0,060 g/kilocorp/24 de ore, pe cale intravenoasă, timp de 5 zile, fără a fi depăşită doza totală de 20 g. Sînt posibile reacţii adverse : stomatită, diaree, leucopenie şi trombopenie, infecţii bacteriene secundare.

Profilaxie. Omul bolnav şi chiar omul sănătos este singurul purtător de virus (poate fi izolat de pe mucoase, din salivă sau din lichidul veziculelor). Imunitatea după infecţie este slabă (7—14 zile). Boala este extrem de contagioasă (contact direct, contact genital şi picături nazofaringiene).

O măsură de profilaxie constă din izolarea colectivităţilor de copii, maternităţilor de orice persoană care prezintă o leziune herpetică. Copiii exsudativi, eczematoşi nu vor lua contact cu bolnavi cu herpes (pericol foarte mare de eczema herpeticum). Herpesul recidivant nu are o profilaxie eficientă (se vor evita factorii declanşatori).

Herpesul este o boală severă, care provoacă la copilul mic o mare mortalitate, grave complicaţii neurologice (encefalită herpetică) sau cu sechele definitive (keratită herpetică).

Bibliografie

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, cap. 59, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médicine interne, cap. 200, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

VERLIAC F. — Encycl. méd.-chir. Maladies infectieuses, Flammarion Médecine, Paris, 1966.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Infecţia cu virusul citomegalic

Boala incluziilor citomegalice este determinată de virusul citomegalic (grupul herpes-virus). Este un virus răspîndit pe tot globul, şi răspunzător de infecţii severe la nou-născut. Copilul şi adultul fac aproape întotdeauna infecţie inaparentă. Infecţia nou-născutului este transmisă de la mamă, care face o infecţie latentă în cursul sarcinii. Virusul citomegalic rămîne în stare de latenţă ani în organismul uman, eliminîndu-se cu intermitenţă prin urină şi prin salivă. Infecţia nu conferă imunitate.

Tablou clinic. *Nou-născutul* prezintă următoarele semne : hepatosplenomegalie, icter, trombocitopenie, anemie şi tulburări neurologice, (microcefalie şi foarte frecvent întîrziere mintală). Sînt posibile, dar mai rar, şi alte tulburări : pneumonie, malformaţii congenitale, anemie hemolitică.

Boala citomegalică *la copil* se manifestă, de obicei, prin forme localizate sau oligosimptomatice : hepatomegalie cu sau fără icter, cu evoluţie spre ciroză.

Scanned with OKEN Scanner

Adultul face, în mod cu totul excepţional, o boală clinică evidentă şi bine conturată, care poate să apară cu tabloul unei gripe, al unei mononucleoze infecţioase sau mai ales la bolnavi imunosupresaţi prin hormoni glucocorticoizi sau imunosupresive, folosite pentru transplante de organe.

Diagnostic. În timpul vieţii, se pune numai prin izolarea virusului citomegalic din urină, salivă sau din materialul recoltat prin puncţie hepatică. Alte examene de laborator pentru diagnostic : examenul citologic al urinei (celule cu incluzii), examenul histologic (material recoltat prin puncţie-biopsie hepatică). Examenul radiologic evidenţiază calcificări cerebrale periependimale.

Tratament. Nu există un tratament specific pentru boala incluziilor citomegalice.

Profilaxie. Este importantă, ţinînd seama de eliminarea de lungă durată a virusului prin urină. Transfuziile de sînge la gravide trebuie făcute cît mai rar posibil.

Variola

Variola este o boală infecţioasă gravă, foarte contagioasă, produsă de virusul variolic. Importanţa bolii rezidă în prognosticul sever (în forma comună, mortalitatea ajunge la 20—30% ; forma hemoragică este totdeauna letală). Este o boală în care internarea se face cu cele mai severe măsuri, într-un pavilion separat, cu personal special şi recent vaccinat.

Virusul variolic (pox-virus) face parte din grupul virusurilor mari, de 200—300 nm, putînd fi observat chiar cu microscopul obişnuit. În 1906, Paschen l-a observat în veziculo-pustula (corpusculi elementari Paschen). Are formă de „cărămidă“ şi conţine : ADN, lipide şi proteine. Se cultivă bine şi produce pustule pe membrana corioalantoidă a embrionului de pui incubat la 37°.

Identificarea virusului se face prin următoarele metode :

— Inocularea la maimuţă reproduce boala ; inocularea lichidului din pustulă pe corneea de iepure produce keratită (metoda Paul, cu rezultate inconstante).

— Prelevatul din pustulă, colorat cu Giemsa, poate să fie studiat la microscopul optic ; examinarea la microscopul electronic permite diferenţierea virusului variolic de cel varicelic, dar nu poate deosebi virusul variolei de cel al vaccinei.

— Cercetarea antigenelor specifice (imunprecipitare în gel), ca şi reacţia de fixare a complementului, dau rezultate în 18 ore, dar nu diferenţiază diferitele pox-virusuri.

— Inocularea prelevatului pe membrana corioalantoidă a oului embrionat sau pe culturi celulare dă un răspuns după 2—3 zile : pe membrana corioalantoidă se dezvoltă o pustulă, iar studiul microscopic pune în evidenţă în citoplasmă, incluzii eozinofile (corpusculii Guarnieri).

În natură, virusul rezistă timp îndelungat şi cu totul deosebit în cruste (1—2 ani) ; rezistenţa este scăzută în mediul umed, iar la căldură nu rezistă decît cîteva săptămîni. Este sensibil la : temperatura de peste 55°, şi la lumina solară. Este repede distrus de permanganatul de potasiu, iar razele ultraviolete îi reduc infecţiozitatea. Între virusul variolic şi virusul vaccinal există imunitate încrucişată, deoarece au aceeaşi structură antigenică şi comportament imunologic asemănător. Diferenţierea este posibilă numai după aspectul pe oul embrionat.

Scanned with OKEN Scanner

Omul bolnav, cu boală tipică şi mai ales formele atipice (cele mai periculoase) reprezintă rezervorul de virus. Transmiterea se face pe cale respiratorie sau prin cruste, variola fiind extrem de contagioasă în perioada eruptivă, sau cînd veziculele sînt deschise. Oricare obiect din jurul bolnavului (rufărie, cărţi, jucării, pături etc.) poate să fie contagios.

Boala se transmite direct (calea principală) sau indirect (prin obiecte sau praf contaminat cu virusul variolic). Bolnavul cu variolă este contagios de la apariţia primelor semne de boală şi pînă la descuamarea completă (3—5 săptămîni). Receptivitatea este generală. Imunitatea produsă de boală este solidă.

Patogenie. Pătrunderea virusului se face pe cale nazofaringiană şi prin căile aeriene superioare ; de aici străbate în ganglionii tributari ai acestor regiuni, unde se multiplică şi sînt revărsaţi în sînge, reprezentînd *viremia primară.* Din sînge, virusul trece în sistemul reticuloendotelial (ficat, splină, măduvă hematogenă), unde se multiplică în continuare.

Urmează o a doua revărsare în sînge, reprezentînd *a doua viremie,* care corespunde clinic cu perioada de invazie, cînd virusul se fixează pe tegumente şi mucoase, ducînd la apariţia elementelor eruptive. Concomitent, sînt afectate şi alte organe (rinichi, miocard). Virusul variolic se fixează mai ales pe tegumentele descoperite, unde erupţia este şi mai intensă (de ex., cap şi extremităţi).

Erupţia se generalizează în faze succesive, care se suprapun pe clinica bolii : perioada maculo-papuloasă, perioadă în care apar cavităţi intercelulare ; perioada veziculară, în care cavităţile sînt inundate cu limfă, care creează vezicule ; perioada pustuloasă, care corespunde distrugerii stratului bazal al epidermului, stabilind legătura cu dermul ; perioada de desicaţie, în care conţinutul pustulei se concentrează, se ombilichează şi apare o crustă. După căderea acesteia, se produce vindecarea, urmată aproape întotdeauna de o cicatrice. Pe mucoase apar ulceraţii ; în organele profunde (miocard, rinichi, sistem nervos central, suprarenale) sînt decelate leziuni inflamatorii.

Anticorpii apar între a 4-a şi a 6-a zi de boală. Evoluţia bolii depinde de concentraţia lor (de ex., un titru înalt duce la o evoluţie clinică uşoară). Anticorpii fixatori de complement apar după a 8-a zi şi dispar după un an, anticorpii neutralizanţi persistă timp îndelungat. Imunitatea obţinută după boală scade treptat în timp, rămînînd o imunitate reziduală, care nu este capabilă să împiedice reîmbolnăvirea, în zonele endemice.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 8—14 zile, media fiind de 12 zile (pentru siguranţă carantina poate fi prelungită la 16 zile).

Debutul este brutal, cu un sindrom infecţios şi sever, dureri (cefalee şi rahialgii), vărsături, febră, tulburări respiratorii, tahicardie, hepatosplenomegalie.

Perioada eruptivă apare în a 3-a, a 4-a zi de boală, în timp ce se înregistrează ameliorarea stării generale. Erupţia apare în puseu unic pe întreg tegumentul. Febra are aspect difazic, ca şi în alte boli virale : rujeolă, poliomielită, gripă etc. Erupţia este mai densă pe tegumentele descoperite, cap şi extremităţi şi redusă pe torace (erupţia are caracter centrifug). În perioada de pustulizare, febra creşte din nou pînă la 39—40°, concomitent cu înrăutăţirea stării ge-

Scanned with OKEN Scanner

nerale, cu semne de deshidratare, tulburări de conştienţă, colaps cardiovascular şi sindrom hemoragic, semne care arată că boala evoluează grav.

După 2—4 săptămîni, crustele cad, lăsînd cicatrice. Durata bolii, pînă cînd se produce descuamarea, este de 5—6 săptămîni.

Forme clinice. a) *Forme grave:*

Variola confluentă prezintă simptomatologie infecţioasă severă. Erupţia este abundentă, în special pe faţă ; în faza de vezicule, elementele confluează, la fel în stadiul de pustulizare şi pustulele confluează, bolnavul apare ca o masă de puroi. Obişnuit, se produce decesul, din cauza fenomenelor generale foarte severe. În cazurile rare, cînd se produce vindecarea, cicatricele sînt profunde şi mutilante.

Variola hemoragică apare la bolnavii cu deficienţe imunitare, debilităţi, gravide sau convalescenţi, după boli infecţioase severe. Simptomatologia clinică este foarte gravă, adăugîndu-se hemoragii pe mucoase şi tegumente, care pot să apară în orice perioadă a bolii şi chiar în perioada de invazie. Mortalitatea este de 100%.

Variola la gravide este foarte severă şi în 60—70% din cazuri se produce avortul. Cînd sarcina este tolerată, copilul face boala intrauterin (prezintă cicatrice) sau boala evoluează (variola congenitală).

b) *Forme benigne:*

Forma frustă este caracterizată printr-o erupţie atenuată, iar etapele bolii sînt scurte.

Varioloidul este boala apărută la persoane imunizate anterior, dar la care imunitatea s-a redus mult. Boala începe ca o infecţie acută de căi respiratorii. Are prodroamele şi perioada de incubaţie obişnuită, însă erupţia este discretă, mai puţin de 100 de vezicule, care nu se pustulizează, trecînd direct în cruste, fără să lase vreodată cicatrice (seamănă cu varicela).

Alastrimul este o formă uşoară de variolă, cu mortalitate foarte redusă (sub 1%). Clinic, sînt semne infecţioase reduse, perioada preeruptivă este uşoară, iar elementele sînt superficiale. Trec prin toate fazele erupţiei de variolă. Nu lasă cicatrice, sau dacă apar acestea sînt discrete.

Complicaţii: *produse de virusul variolic* (encefalomielită, polinevrită, paralizii de nervi periferici, hepatită, miocardită, nefrită, orhită, pneumonie varioloasă) ; *bacteriemie* cu germeni piogeni (abcese, flegmoane, ulceraţii postinfecţioase profunde, septicemii, pneumonie bacteriană etc.). Poate să apară şi cecitate prin atingerea bilaterală a corneei.

Diagnostic. Este complex şi se bazează pe : *date epidemiologice* (bolnav recent dintr-o regiune endemică sau contactul cu persoane care au sosit din astfel de regiuni), *date clinice* (descrise), *date de laborator* importante numai pentru diagnosticul primului caz (evidenţierea virusului, tehnica directă cu anticorpi fluorescenţi, testul de precipitare în agaroză, reacţia de neutralizare etc.).

Tratament. *Izolarea bolnavului* trebuie să fie deosebit de severă (pavilioane separate, păzite permanent pentru a evita orice contact). Personalul de îngrijire trebuie vaccinat recent, iar portul măştii de protecţie şi al mănuşilor este obligatoriu. Toate obiectele bolnavului (cărţi, jucării etc.) se vor arde. În caz de deces, transportul bolnavului se face în sicriu dublu (unul fiind de zinc). Se recomandă incinerarea cadavrului.

Scanned with OKEN Scanner

Nu există încă o medicaţie etiotropă, tratamentul fiind numai simptomatic. *Metisazona* (N-metil-izatintiosemicarbazonă) are efect profilactic sigur; proba terapeutică, în cazurile declarate, nu a fost făcută.

Îngrijirile curente, foarte atente şi perseverente, executate de personal calificat, asigurarea regimului alimentar adecvat etapelor bolii şi creşterea rezistenţei organismului, combaterea suprainfecţiilor bacteriene prin tratament antiinfecţios specific, la care se adaugă şi tratamentul simptomatic necesar, reduc mortalitatea şi mai ales complicaţiile variolei.

Igiena perfectă a tegumentelor şi a mucoaselor (ca şi pentru arsurile grave) este absolut necesară. Tegumentul trebuie spălat permanent cu infuzie de muşeţel, care are acţiune emolientă şi epitelizantă şi trebuie curăţat zilnic cu soluţie 1/10 000 de permanganat de potasiu. Pudrarea tegumentului se face cu *talc mentolat 1—2%* (atenţie, această pulbere se poate infecta uşor) sau cu alcool mentolat 1—2%, pentru combaterea pruritului. Mucoasa conjunctivală, bucală şi vaginală la femeie va fi curăţată cu infuzie de muşeţel. Nu se recomandă să se aplice pe tegumente pulberi de sulfamide sau de antibiotice, deoarece produc sensibilizări severe. Rufăria trebuie schimbată ori de cîte ori este nevoie. Pentru evitarea escarelor, bolnavul trebuie mobilizat de mai multe ori în decursul a 24 de ore.

Regimul alimentar va ţine seamă de fazele bolii. Alimentele vor fi alese din acelea cu mare valoare nutritivă, cît mai diversificate şi condiţionate astfel ca să poată să fie înghiţite. Laptele şi produsele lactate sînt alimentele de bază, în asociere cu alte lichide (din cauza ulceraţiilor mucoasei bucale). Ulterior, se adaugă proteine (rasol, perişoare), grăsimi (unt, ulei etc.), ouă.

Tratamentul simptomatic urmăreşte combaterea tulburărilor din cursul bolii:

Febra se combate cu antitermice (*Aminofenazonă*, 0,9—1,2 g/zi, la adult; *Acid acetilsalicilic*, 3—4 g/zi, la adult). De asemenea, se combat durerile, cefaleea (*Algocalmin*, la adult, 2—4 comprimate/zi, sau 1—2 fiole administrate intramuscular profund, sau 1—3 supozitoare/zi).

Agitaţia nervoasă se tratează cu sedative (*Pasinal*, sirop, *Bromură de calciu* soluţie injectabilă), cu *barbiturice* (*Fenobarbital, Ciclobarbital, Dormital*). Uneori, sînt utile clismele medicamentoase cu hidrat de cloral (1—2 g pentru o clismă la adult) şi la nevoie pot fi folosite chiar *deconectantele neuroganglionare* (vezi „Deprimante ale sistemului nervos central").

Insuficienţa cardiacă trebuie tratată cu tonicardiace, de preferat cu forme farmaceutice pentru administrare intravenoasă (*Deslanosid*, fiole de 2 ml, care conţin 0,4 mg desacetillanatozid C). Cînd starea generală clinică permite (ulceraţiile mucoasei sînt vindecate), tratamentul se continuă cu tonicardiace pentru administrare orală (*Digitalis*, compr. pulbere de foi de digitală; *Digitalină*, soluţie 1‰ de digitoxină; *Digoxin*, comprimate de 0,25 mg etc.) (vezi cap. „Tonicardiace").

În formele hipertoxice, se recomandă *hormonii glucocorticoizi*, de preferat cei care se administrează pe cale parenterală (*Hidrocortizon hemisuccinat*, la adult în doză zilnică de 400—600—1 200 mg), timp de 48—

Scanned with OKEN Scanner

72 de ore (aşa cum se procedează de altfel şi în marile sindroame hipertoxice).

Pentru *reechilibrarea hidroelectrolitică*, se folosesc soluţiile cristaloide : soluţie de glucoză 50‰, 10% (pentru perfuzii venoase), soluţii clorurosodice (0,9%) sau soluţia Ringer. La nevoie, se folosesc soluţiile macromoleculare *(Dextran-40, Dextran-70)* de administrat în perfuzii intravenoase, 1—4 flacoane/zi, în raport de starea generală clinică (vezi cap. „Substituenţi de masă sanguină").

Suprainfectarea bacteriană se combate prin antibioticoterapie, administrate pe cale generală, la care germenul cauzator este sensibil. Se recomandă folosirea de antibiotice cu acţiune bactericidă, dar numai pe cale generală. Administrarea locală de antibiotice trebuie evitată. Dacă s-au constituit colecţii, care sînt abordabile chirurgical, tratamentul de elecţie rămîne numai acesta, recoltînd produsul patologic, pentru a stabili diagnosticul etiologic, util tratamentului antiinfecţios. Complicaţiile otice, nervoase, oftalmologice, se tratează în colaborare cu medicii specialişti din aceste domenii.

Profilaxie. Programul O.M.S., de eradicare a variolei a dus la scăderea evidentă a bolii după anul 1966. În anul 1970, mai exista variolă în Brazilia, mai multe ţări din Africa de Est, Nigeria, Indonezia şi India. În noiembrie 1977, s-a semnalat ultimul caz de variolă prin infecţie naturală în Africa (Somalia). În prezent, la peste doi ani de la ultimul caz de infecţie naturală, s-a anunţat eradicarea variolei de pe întreaga planetă.

Vaccinarea antivariolică este cea mai sigură şi eficace metodă pentru eradicarea bolii. Practicată la începutul incubaţiei, toate persoanele expuse, fără a se ţine seamă de o imunizare anterioară, vor fi vaccinate de urgenţă. Această imunizare se bazează pe faptul că imunitatea apare după 8—10 zile din momentul inoculării, pentru un timp de 3—4 ani. Cînd variola a fost declarată se vaccinează întreaga colectivitate, indiferent de contraindicaţii.

Imunoglobulinele specifice *(Imunoglobuline umane specifice antivariolă)* sînt de neînlocuit, în situaţia în care vaccinarea antivariolică este contraindicată (eczemă, boli hematologice maligne etc.) sau vaccinarea a fost făcută tîrziu, faţă de contactul infectant (protecţia este pentru 2—3 săptămîni).

Chimioprofilaxia cu metisazona (N-metil-tiosemicarbazona) previne viremia şi multiplicarea virusului în organele profunde (activitate profilactică în variolă şi alastrim). Imediat după contactul infectant, se administrează timp de 4 zile, în doză de 4—6 g în 24 de ore, divizată în 4—6 prize, de luat în timpul meselor. Folosirea metisazonei, asociată cu vaccinarea precoce, asigură o protecţie superioară, decît fiecare metodă luate separat.

Folosirea vaccinului asociat cu gamma-globuline de vaccină au eficacitate pentru prevenirea variolei la cei expuşi.

Alte măsuri : izolarea strictă a bolnavului şi atitudinea faţă de contacţi (vor fi izolaţi 21 de zile). Variola este boală de declarare internaţională, telefonic către O.M.S. Nici un contact, nici un suspect şi nici bolnavii nu au voie să părăsească teritoriul ţării, în care se găseşte în acel moment. Deplasarea într-o zonă cu variolă endemică necesită vaccinare obligatorie, la intervale de 3 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

BASTIN R., FROTIER J. — *Presse méd.*, 1967, 75, 1 581.

BAUER A. J. şi colab. — *Amer J. Epid.*, 1969, 90, 130.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, Edinburgh—New York, Londra, 1974.

* * * — Cronique O.M.S., 1967, 21, 434.

BARBU D. şi colab. — *Viaţa med.*, 1964, 23, 1 601.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Farmacologie clinică, Edit. medicală, Bucureşti, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médicine interne, cap. 198, ed. a VII-a, Flammarion, Paris, 1974.

TUDOR V., STRATI I. — *Viaţa med.*, 1969, 4, 259.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

VOICULESCU M. — Actualităţi în medicina internă, Edit. medicală, Bucureşti, 1959.

Vaccina

Este o boală virală cutanată, indusă cînd se face inocularea pentru prevenirea variolei. Vaccinarea antivariolică şi-a făcut dovada eficacităţii, deoarece variola a dispărut de pe glob. Se consideră că virusul vaccinei ar fi un hibrid al virusului variolei, fapt arătat prin laborator că hibrizii de variolă au unele caractere comune cu vaccina.

Vaccinul antivariolic glicerinat (viu) se păstrează şi se transportă la +8°. Vaccinul liofilizat rezistă ani la +10° (este întrebuinţat în ţările calde). Este un dermovaccin, realizat prin recoltarea de limfă vaccinală din conţinutul pustulelor produse prin inocularea pe tegumente a viţeilor (între a 4-a şi a 6-a zi de la inoculare).

Primovaccinarea se efectuează pe faţa externă a braţului (deasupra inserţiei muşchiului deltoid), prin scarificare superficială, unică, mai mică de 1—2 mm. Pielea se spală cu apă şi săpun, se usucă apoi cu eter, acetonă sau alcool de 70°. În timpul vaccinării, tegumentul trebuie să fie perfect uscat. Recent, a fost introdusă tehnica punctiilor multiple (suprafaţa pe care se pune vaccinul va fi sub 6 mm în diametru). După vaccinare, braţul se lasă descoperit 15 minute, fără a fi expus la soare ; nu se aplică pansamente. Nu se va face baie generală şi se vor acorda îngrijirile necesare spre a evita suprainfectarea. Dacă vaccinarea primară a prins, în a 3-a zi după inoculare apare o maculă roşie, în a 4-a zi devine papulă, a 5-a zi apare o veziculă, albă, sidefie, pruriginoasă şi către ziua a 7-a se transformă în pustulă. Între a 7-a şi a 10-a zi, febra creşte, apare adenopatie satelită. Spre a 11-a, a 12-a zi, pustula se usucă şi conţinutul se transformă în crustă. După vaccinare, local, apare o cicatrice deprimată, albă lucioasă.

Primovaccinarea este pozitivă numai dacă apare veziculă sau pustulă ; revaccinarea este pozitivă dacă apare o veziculă sau pustulă pe o induraţie locală. În cazul în care reacţia descrisă este absentă, se reface vaccinarea.

Imunitatea obţinută prin vaccinare durează cel puţin 3 ani şi protecţia faţă de boală scade în cursul a 10 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii şi contraindicaţii. Primovaccinarea se execută între 6 şi 12 luni. Alţi autori apreciază că accidentele sînt mai rare, dacă primovaccinarea se face la copilul peste 2 ani. În epidemia de variolă, vaccinarea se efectuează indiferent de vîrstă şi la oricare persoană. Revaccinarea se face conform calendarului vaccinărilor. Persoanele expuse (călătoresc în zone endemice, personalul de spitale) va fi revaccinat la 3 ani.

Contraindicaţiile majore ale vaccinării sînt : afecţiunile grave, cardiopatiile cu asistolie, nefropatii severe, hemopatii maligne, carenţe imunitare, tratamente îndelungate cu cortizon şi imunosupresoare, boli de piele (eczeme, prurigo), deoarece pot face vaccină generalizată. Nu vor fi vaccinate gravidele în primele 3 luni de sarcină sau în epidemie de poliomielită.

Complicaţiile sînt rare, dacă se respectă contraindicaţiile vaccinării.

Vaccina generalizată apare frecvent la bolnavii cu dermatoze sau cînd există carenţe imunitare (în sinteza anticorpilor vaccinali), în tratamente îndelungate cu corticoizi.

Encefalita vaccinală este mai frecventă după primovaccinare, decît după revaccinări (mai ales după primovaccinările tardive). Patogenia ei se pare că este alergică. Encefalita apare după 7—14 zile de la inoculare, cu : febră, cefalee, semne de iritaţie meningiană, convulsii, delir, comă. Mortalitatea este pînă la 30%, iar alte 30% din cazuri se vindecă cu sechele, uneori grave.

Măsuri de profilaxie şi tratament în complicaţii :

— Primovaccinarea trebuie efectuată după vîrsta de 1 an (1—2 ani).

— Cînd primovaccinarea se face peste vîrsta de 2 ani, este prudent să se administreze concomitent gamma-globulină, 0,2—0,3 ml/kilocorp.

— Se recomandă metoda în jet sau cu presiuni multiple.

— Vaccinul atenuat cu formol este recomandat pentru primovaccinarea efectuată după 4 ani (nu se poate afirma că inocuitatea lui este mai bună decît a celui normal).

— Profilaxia cu *metisazonă* este eficientă la contacţi. Se administrează prima doză de 0,200 g/kilocorp, urmată de 8 doze de 0,050 g/kilocorp, la intervale de 6 ore. Sînt frecvent înregistrate reacţii adverse : tulburări digestive (vărsături frecvente).

Imunoglobulinele umane specifice sînt administrate după 24 de ore de la inoculare sau la începutul reacţiei vaccinale, cu efecte favorabile. Folosite în scop preventiv, doza este de 0,3 ml/kilocorp (doza minimă 2 ml). Folosite curativ, doza este de 1—2 ml/kilocorp, injectînd fracţionat, tot la 6 ore, în formele grave (variolă severă, eczema vaccinatum). Metisazona şi gamma-globulinele specifice pot să fie asociate.

Bibliografie

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

BASTIN R. şi colab. — *Presse méd.*, 1967, 75, 1 581.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, cap. 198, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

PILLY E. — Maladies infectieuses, Paris—Lille, 1977, p. 278.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Mononucleoza infecţioasă

Mononucleoza infecţioasă este o boală virală, caracterizată prin : febră, angină, adenopatii generalizate, splenomegalie, iar hematologic prin prezenţa în sînge de celule mononucleare, cu citoplasmă hiperbazofilă (plasmocite) ; polinuclearele şi limfocitele mici sînt reduse numeric : linia eritrocitară şi trombocitară este respectată.

În 1964, Epstein şi Barr au descoperit un virus în tumoarea Burkitt, virus din grupul herpes-virus. Toţi bolnavii, care au avut astfel de tumoare, posedă şi anticorpi specifici anti-virus Epstein-Barr, care se constată şi în sîngele bolnavilor care au avut mononucleoză infecţioasă (100%). Virusul Epstein-Barr persistă în celulele limfoide şi după terminarea bolii, caracter al virusului herpetic şi varicelozosterian.

Mononucleoza infecţioasă este o boală frecventă, care apare la adult şi la copil. În majoritatea cazurilor, este o boală care apare la adolescentul şi la adultul tînăr (80% din cazuri), şi relativ rar după vîrsta de 30 de ani. Boala se transmite prin contact direct şi foarte strîns, pe cale aerogenă sau prin sărut. Receptivitatea este generală (persoanele, care posedă anticorpi faţă de virusul Epstein-Barr, nu mai fac boala). Boala are o contagiozitate slabă.

Virusul pătruns în organism afectează numeroase organe şi ţesuturi : ganglioni limfatici, splină, măduvă osoasă, sistem nervos central, rinichi, ficat etc., determinînd apariţia de celule mononucleare hiperbazofile (plasmocite) în sîngele periferic şi infiltrate în organe.

Tablou clinic şi hematologic. *Incubaţia* este variabilă (15—60 de zile), cu o durată medie de 30 de zile.

Boala începe fie brutal, fie lent, cu : febră, frisoane şi astenie marcată. *Febra* de 39—40° este frecventă şi lipseşte numai rareori. Durează în medie 15 zile.

Angina apare în majoritatea cazurilor de mononucleoză (75—80%), cu aspecte clinice foarte variate : eritematoasă, pultacee, pseudomembranoasă (evocă o difterie). Bolnavul are o jenă puternică la deglutiţie şi o voce nazonată. Pe vălul palatului, se observă un picheteu purpuric, şi exală un miros fetid.

Hipertrofia ganglionilor limfatici apare precoce şi este de mărimi variabile. Ganglionii au o consistenţă fermă, fără tendinţă la supuraţie şi sînt nedureroşi. Sînt prezenţi în 100% din cazuri (în 70% din cazuri sînt măriţi în special ganglionii latero-cervicali şi submaxilari) ; în 30% din cazuri sînt afectate toate masele ganglionare. Adenopatiile durează, de obicei, cîteva săptămîni.

Splenomegalia este evidenţiabilă în 75—80% din cazuri, mărită moderat, dar palpabilă în inspiraţie.

Hepatomegalia. Ficatul este afectat, fapt evidenţiat prin testele de laborator (cresc transaminazele serice). În 30% din cazuri, hepatomegalia este evidentă, uneori cu icter, de alură severă. Ficatul poate să fie interesat fără să apară icterul, fapt dovedit numai prin puncţia-biopsie hepatică (aproximativ 10—15% din cazuri).

Erupţiile (rujeoliforme, scarlatiniforme, uneori peteşiale) apar, de obicei, la bolnavii care au primit ampicilină (în acelaşi timp sau la cîteva zile de la începutul bolii), fenomen înregistrat la 70—80% dintre bolnavi. Alteori, există o conjunctivită

Scanned with OKEN Scanner

ușoară sau o prindere discretă a meningelui.

Modificările hematologice sînt caracteristice : numărul de leucocite este crescut, iar în formulă mononuclearele sînt foarte mult crescute (peste 50%), concomitent cu scăderea granulocitelor. Frotiul de sînge al bolnavului cu mononucleoză infecțioasă are aspect polimorf, aspect care o diferențiază de leucoza acută. Eozinofilele dispar sau sînt foarte rare ; seria roșie și trombocitară este respectată.

Forme clinice : forme hepatice (hepatomegalie și mai rar icter), afectări neuromeningiene (de ex., meningită limfocitară acută, meningoencefalită), pericardită acută benignă, formă anginoasă, formă tifoidică (12%), forme ușoare și forme subclinice, demonstrabile numai hematologic și serologic.

Complicații : laringită obstruantă și edem de laringe, anemie hemolitică, prin mecanism autoimun (apare în 20—25% din cazuri), ruptură de splină (complicație foarte gravă, dar rară), hepatită mononucleozică (relativ frecventă), pancreatită, orhită, adenită mezenterică (simulează apendicita acută), suprainfecții cu germeni piogeni (angină streptococică, otită, sinuzită etc.).

În mod obișnuit, boala evoluează spre vindecare spontană. În foarte multe cazuri, bolnavul este foarte asteniat.

Diagnostic. Se face pe date *clinice* (febră, angină, adenopatii, splenomegalie, uneori hepatomegalie și chiar icter) și se confirmă prin *examene de laborator :* hemograma, prezența de anticorpi eterofili (reacție Paul-Bunnel), anticorpi antivirus Epstein-Barr (prin imunofluorescență indirectă). Titrul anticorpilor anti-virus Epstein-Barr este mai mare decît al anticorpilor eterofili și durează timp de mai mulți ani.

Tratament. Izolarea durează 10—14 zile.

Repausul la pat este obligatoriu, mai ales în perioada acută a bolii. Dacă este afectat ficatul, cu sau fără icter, dar demonstrat prin modificarea TGP, durata repausului este mai mare. Formele de boală cu icter sînt mult mai frecvente, decît se cunoaște pînă acum. Durata și intensitatea icterului sînt de obicei reduse, iar starea generală a bolnavului se menține bună.

Regimul alimentar se adaptează etapelor bolii și afectării parenchimului hepatic. Alimentația trebuie să fie suficient de bogată, însă cu respectarea strictă a normelor unei alimentații raționale (vezi și „Hepatita acută virală").

Cavitatea bucală se curăță prin gargarisme, cu infuzie de mușețel. Dacă angina are aspect pseudomembranos, se recomandă spălături ale fundului de gît, folosind tot infuzia de mușețel, la care se adaugă 5—10 g de bicarbonat de sodiu pentru 1 litru de infuzie. Tegumentele se păstrează în cea mai perfectă curățenie, pentru a se evita suprainfecția bacteriană.

Nu există tratament etiologic. Se folosește numai terapia patogenică și simptomatică. Antibioticele nu se folosesc, decît în suprainfecții bacteriene.

Febra crescută, obositoare, se tratează cu antipiretice *(Aminofenazonă*, doza zilnică pentru adult variind între 0,90—1,20—1,80 g/zi, la adult, și 0,10 g/an de vîrstă, la copil ; *Acalor*, se desface în organism în amidopirină și dioxichinoleină, 1,5—2 g/zi, la adult, și 1/2—2 comprimate, la copilul între 3 și 15 ani ; *Acid acetilsalicilic* 2—4 g/zi, la adult).

Scanned with OKEN Scanner

Cefaleea se combate cu antialgice (*Algocalmin*, 1—3 comprimate de 0,5 g/zi la adult sau 1—3 fiole/zi ; *Fasconal*, compus din acid acetilsalicilic, fenacetină, citrat de cafeină, fosfat de cafeină, acid feniletilbarbituric).

Hormonii glucocorticoizi sînt folosiţi în formele severe de boală (afectare hepatică severă, stare tifică, anemie hemolitică), pe cale orală (*Prednison*, 0,001 g/kilocorp/zi). Întreaga cantitate pentru o zi va fi luată într-o singură priză dimineaţa după dejun, după un pansament corect al mucoasei gastrice. Tratamentul nu va depăşi 10—12 zile. Numai rareori, doza pentru 24 de ore se repartizează în mai multe prize (2—4 prize), dar numai în cursul zilei (hormonii glucocorticoizi au efect excitant asupra sistemului nervos central), dar respectînd toate precauţiile de mai sus. Formele obişnuite sau uşoare de boală nu reclamă folosirea de hormoni glucocorticoizi.

Infecţiile bacteriene supraadăugate se tratează cu antibiotice, de preferat bactericide (vezi cap. „Antibiotice").

Profilaxie. Mononucleoza infecţioasă este o boală cu declarare obligatorie, dar nu nominal, ci numeric pe dări de seamă periodice. Internarea bolnavului în spital nu este obligatorie. Nu sînt necesare măsuri speciale de profilaxie a bolii. Profilaxia mononucleozei infecţioase este bine să aplice aceleaşi metode şi mijloace, ca pentru oricare altă boală aerogenă.

Bibliografie

BENDER C. — *Presse méd.*, 1967, 75, 38.

ELIAS H., BRUCKNER SILVIA — *Viaţa med.*, 1968.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, Edinburgh — New York — Londra, 1974.

MARINESCU G. — În „Boli infecţioase", vol. III, Edit. medicală, Bucureşti, 1961.

PILLY E. — Maladies infectieuses, Paris—Lille, 1977.

PREDESCU I. — *Viaţa med.*, 1969, 14.

ROSSIER E. — *Méd. et Hyg.*, (Genève), 1966, 743—748.

TOFAN N., CĂRUNTU F. — *Viaţa med.*, 1955, 9.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Gripa

Gripa este o boală infecţioasă acută, contagioasă, frecventă, produsă de virusul gripal (grupul mixovirusurilor), cu mai multe serotipuri (A, B, C), caracterizată clinic prin manifestări respiratorii şi generale (obişnuit cu evoluţie severă). Gripa evoluează sub formă de pandemii, separate între ele prin epidemii sau cazuri sporadice.

Virusul gripal (Myxovirus influenzae) este un virus cu ARN, cu simetrie helicoidală şi mărime de 80—120 nm. Are două antigene : unul solubil (antigenul S) al nucleocapsidei specific pentru tipul A, E, C şi antigenul V (de înveliş), hemaglutinină şi neuraminidază. Hemaglutinina fixează virusul pe receptorii celulelor infectate şi este antigenică (virusul gripal, în prezenţă de anticorpi corespunzători, pierde proprietăţile hemaglutinante). Ea este răspunzătoare de proprietăţile virusului gripal de a aglutina hematiile unor specii animale (păsări). Neuraminidaza este enzima care distruge receptorii celulari şi conferă tulpinii gripale capacita-

Scanned with OKEN Scanner

tea de a se răspîndi, după replicarea virusului. Virusul gripal are o acţiune toxică, dovedită pe animal, tradusă prin numeroase manifestări clinice şi de laborator : leucopenie cu neutropenie, miocardită etc.

Structura antigenică a virusului gripal variază obişnuit, de la o epidemie la alta, fapt care justifică greutatea profilaxiei gripei prin vaccinare. Virusurile de tip A determină pandemii mari, avînd mai multe subtipuri (A_0, A_1, A_2). Aceste subtipuri se datoresc schimbărilor structurii biochimice a antigenelor de suprafaţă (hemaglutinina şi neuraminidaza). Tipul B nu are subtipuri, ci numai variante antigenice, iar tipul C nu posedă variante antigenice.

Gripa este răspîndită pe întreg globul *(pandemii)*. Prima pandemie, din secolul nostru, a fost în 1918—1920, care a produs moartea a 20 de milioane de oameni ; de obicei, marile pandemii apar după aproximativ 10 ani, între ele sînt epidemiile la intervale de 2—3 ani. Marile pandemii se datoresc în general virusului A. Virusul B, fiind mai stabil antigenic, determină epidemii limitate, iar virusul C produce cazurile sporadice. Epidemiile sînt atribuite scăderii importante a imunităţii populaţiei ; apar iarna, în colectivităţi şcolare (la început). Un indicator important al epidemiei de gripă este absenteismul şcolar.

Bolnavul cu o formă obişnuită de boală, inaparentă, sau purtătorii de virus, constituie rezervorul de virus.

Transmiterea virusului gripal se face direct (picături Flügge) sau indirect prin obiecte proaspăt contaminate cu secreţii care conţin virus. Contagiozitatea este foarte mare, deoarece în epidemie sînt afectaţi între 40—60% din membrii colectivităţii.

Receptivitatea este generală. Imunitatea este specifică tipului de virus care a produs boala, fiind de scurtă durată, dar numai pentru suşa dată.

Tablou clinic. Forma comună de gripă are o *incubaţie* de 18—36 de ore, putînd atinge 2—5 zile. Boala începe *brusc*, în plină sănătate (uneori bolnavul poate preciza ora) prin asocierea de trei mari sindroame : sindromul infecţios, durerile (musculare şi articulare) şi afectarea căilor aeriene.

Febra la început este de 39—40°, menţinîndu-se crescută şi în perioada de stare. În general, febra durează pînă la 7 zile. Bolnavul este foarte astenic, abătut, are dureri difuze, musculare şi articulare, cefalee, uneori deosebit de violentă şi intense curbaturi lombare.

Sindromul respirator este prezent, însă discret ; uneori, este afectat numai faringele sau poate să apară un discret catar nazal ; alteori, există o durere faringolaringiană cu disfagie şi în final poate fi iritată şi traheea, avînd ca urmare o tuse seacă, iritativă. Prezintă congestia intensă a mucoasei conjunctivale şi congestia feţei. De obicei apare un herpes labial. Cefaleea este puternică, continuă şi cu localizare frontală sau occipitală. Durerile vii ale globilor oculari (la palpare sau la mişcarea lor) este un fapt caracteristic gripei.

În contrast cu simptomatologia foarte intensă (descrisă), datele obţinute prin examenul obiectiv sînt foarte sărace ; roşeaţa difuză a faringelui, iar la auscultaţia plămînului nu se înregistrează decît raluri bronşice rare.

Examenul radiologic arată reacţii perihilare (opacităţi hilifuge) şi accentuarea tramei bronhovasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia formei comune de gripă se face obişnuit spre vindecare în curs de 5—6 zile (în această perioadă febra înregistrează un „V" gripal). Între timp, întreaga simptomatologie clinică se remite, cu excepţia tusei şi a asteniei, care persistă.

Formele uşoare de gripă se manifestă numai printr-o rinofaringită. Există numeroase forme inaparente. Alteori pe primul plan se situează pneumonia gripală sau tulburările gastrointestinale sau nervoase.

Gripa complicată. Complicaţiile se pot datora fie virusului în sine, fie suprainfecţiilor bacteriene. Complicaţiile bacteriene afectează mai ales arborele respirator : laringită gripală (crup gripal), laringotraheită gripală, pneumonie (mixtă sau pur bacteriană). Suprainfecţia bacteriană apare frecvent la vîrstnic, în insuficienţa respiratorie cronică cu emfizem, la cei cu bronhopatie cronică obstructivă, cu dilataţia bronşică, cu bronhopneumonii cronice de origine cardiacă, în astm bronşic. Afectarea laringelui este mai frecventă la copilul mic sub vîrsta de 4 luni (laringita striduloasă sau ulceroasă, de obicei cu localizare subglotică). Copilul mai mare face complicaţii pulmonare de intensităţi diferite, care uneori merg pînă la bronşita capilară, soldată cu deces în numeroase cazuri. În era antibioticelor, prognosticul acestor complicaţii a fost mult ameliorat. Otita medie supurată este relativ frecventă.

Complicaţiile neurologice pot să apară precoce (produse de virusul gripal) sau după 10—15 zile de la începutul bolii, de cauză foarte probabil alergică (de ex., meningita, meningoencefalita, mielita, poliradiculonevrita, paralizii de nervi cranieni etc.).

Complicaţiile cardiovasculare (miocardita, pericardita, insuficienţa circulatorie) sînt de cauză virală şi apar fie la bolnavii cu deficienţe imunitare, slăbiţi fizic, fie la bolnavul vîrstnic.

Sînt înregistrate şi *alte complicaţii :* otita, sinuzita (de cauză bacteriană), nevrita optică şi acustică.

Formele grave de gripă apar brusc, fie la bolnavi taraţi, fie la cei sănătoşi. Se datoresc virusului şi suprainfecţiei bacteriene (cel mai frecvent cu stafilococ). De obicei, sînt mortale. Uneori, în primele 24—48 de ore se asociază : insuficienţă respiratorie acută (dispnee, cianoză) ; tulburări cardiovasculare, colaps cardiovascular şi uneori ritm de galop (deficienţă de cord drept), tulburări neurologice (tulburări de conştienţă, convulsii şi uneori semne de iritaţie meningiană), insuficienţă renală, encefalită sau hemoragii (digestive sau renale).

La gravide, se poate produce avortul. Cu privire la acţiunea teratogenă, se pare că virusul gripal nu are o astfel de acţiune.

Diagnostic. În general, este greu în cazurile sporadice. Diagnosticul de „gripă" este pus cu certitudine, în cursul epidemiilor şi al pandemiilor, pe datele clinice, epidemiologice şi pe izolarea virusului gripal. Contribuie la diagnosticul de gripă şi datele serologice şi citologice.

Tratament. *Repausul la pat* este obligatoriu, pe toată durata febrei şi încă 5—6 zile din perioada de convalescenţă (de altfel, bolnavul este foarte astenic).

Regimul alimentar trebuie să fie adaptat etapelor bolii. În perioada febrilă, regimul alimentar este lactohidric (ceaiuri, compoturi, dulceţuri, siropuri, limonade, derivate lactate) ; odată cu scăderea febrei, apare apetitul, fapt care permite îmbogăţirea regimului alimentar, astfel că după cîteva zile devine un regim alimentar

Scanned with OKEN Scanner

complet : glucide, lipide, protide, săruri şi vitamine. Nu se recomandă regimurile dezechilibrate (de ex., regimurile hiperproteice sau hiperglucidice).

Bolnavul este izolat la domiciliu, urmărind apariţia complicaţiilor bacteriene. Izolarea la domiciliu este condiţionată de existenţa unor condiţii bune de igienă, atît a spaţiului de izolare, cît şi a bolnavului (curăţirea atentă a mucoaselor conjunctivale şi bucale cu infuzie de muşeţel călduţă, spălături făcute de 4—5 ori pe zi). O atenţie deosebită trebuie acordată igienei personale a femeii. Tegumentele se menţin foarte curate ; bolnavul este permanent mobilizat, pentru a evita complicaţiile pulmonare. Toracele va fi masat de 2—4 ori pe zi, cu o soluţie de alcool mentolat 1—2%.

În cazurile în care gripa ia forme severe (descrise) sau apar complicaţii bacteriene, bolnavul trebuie spitalizat de urgenţă. Din această cauză, persoanele „cu mare risc" de îmbolnăvire şi de a face complicaţii grave (gravide, vîrstnici, bolnavi cu insuficienţă cardiacă, pulmonari cronici, cirotici, diabetici, boli de sînge, alcoolici) vor fi permanent urmăriţi clinic şi vor fi îndreptaţi spre spitalele de specialitate.

Gripa comună. Nu există un tratament etiologic al gripei. Rezultatele obţinute cu medicamentele antivirale cunoscute nu au permis concluzii terapeutice sigure.

Amantadina sau *adamantina* (Viregyt) a fost folosită terapeutic în perioada de incubaţie şi invazie a gripei. Rezultatele par mai bune în gripa cauzată de virusurile A, A_1, A_2 şi C. Doza zilnică, la adult, este de 0,200 g, luată într-o singură priză zilnică, timp de 8—12 zile. Uneori, această cantitate poate fi crescută (în raport de forma clinică), pînă la 0,500 g.

Gripa necomplicată beneficiază de tratamentul simptomatic, după cum urmează :

Cefaleea, durerile musculare şi *articulare* se combat cu antialgice ca : *noraminofenazonă (Algocalmin)* 1,5—2 g/zi (3—4 comprimate a 0,5 g sau 2—3 fiole/zi sau 1—3 supozitoare/zi, la adult) ; un preparat antialgic *(Antidoren),* care conţine fenazonă, aminofenazonă, noraminofenazonă, cofeină, salicilat de sodiu, prezentat în fiole, din care se administrează, la adult, 1—3 fiole/zi (oral sau intramuscular profund) ; alte medicamente cu acţiune antialgică *(Acid acetilsalicilic,* Aspirin, *Codamin, Antinevralgic, Antinevralgic S, Fasconal* etc.).

Febra, cînd este foarte crescută, se combate cu antipiretice *(Acid acetilsalicilic,* Aspirin, *Aminofenazonă)* sau cu medicamente cu acţiune antiinflamatorie, analgetică şi antipiretică ca *fenilbutazona (Fenilbutazonă),* la început în doză de 0,600 g/zi, la adult, apoi de 0,200—0,400 g/zi, iar la copil în doza de 6—10 mg/kilocorp/zi, la început, apoi 4—6 mg/kilocorp/zi. Medicamentul se administrează cu un regim complet desodat, urmărind atent eventualele reacţii adverse, în special digestive.

Tusea seacă, iritativă, obositoare, se combate cu antitusive ca de ex. un preparat *(Codenal)* care conţine codeină şi fenobarbital, din care la adult se dau, 3—4 comprimate/zi, la copilul de 3—6 ani, se dau 1/2—1 comprimat/zi, iar la 7—15 ani, se dau 1—2 comprimate/zi. Se mai pot administra împotriva tusei : *clofedanol (Calmotusin),* soluţie 5%, la adult 15 picături de 3—5 ori/zi, seara sau în timpul nopţii, iar la copil 5—15 picături de 2—4 ori/zi (după vîrstă) ;

Scanned with OKEN Scanner

noscapină (Tusan), la adult 20—60 mg/zi, de luat în mai multe prize, la copilul de 5—15 ani, 2,5—20 mg/zi.

Problema *antibioticoterapiei* pune următoarele probleme :

a) antibioticele sînt inutile în tratamentul gripei simple, necomplicate, deoarece pot selecta tulpini de germeni rezistenţi ;

b) antibioticele pot fi folosite profilactic la bolnavii vîrstnici sau la bolnavii cu tare organice anterioare (de ex., cord pulmonar cronic, diabetici etc.). În aceste situaţii, se administrează de preferinţă antibiotice bactericide, în doze medii, care au acţiune pe flora care de obicei determină complicaţii respiratorii *(Penicilină G potasică, Penicilină G sodică, Ampicilină, Kanamicină sulfat).*

Gripa complicată trebuie tratată numai în unităţi spitaliceşti specializate, bine dotate cu aparatură şi personal medical bine instruit. Se recomandă ca izolarea să se facă în camere separate cu cel mult 3 paturi, asigurînd o dezinfecţie permanentă.

Laringotraheita este o complicaţie gravă şi în acelaşi timp o mare urgenţă. Bolnavul trebuie izolat singur într-o cameră, în care aerul ambiant este umidificat pînă la 80% ; se fac inhalaţii permanente şi comprese calde pe regiunea laringiană (pînă la limita suportabilităţii). Secreţiile bronşice se aspiră la nevoie şi se administrează oxigen. Dacă tulburările respiratorii nu se remit prin mijloace medicale, se recomandă traheostomia. Laringotraheita, complicată cu germeni patogeni, se tratează cu antibiotice. Hormonii glucocorticoizi se administrează de preferinţă intravenos *(Hidrocortizon hemisuccinat,* la adult, 300—400 mg/zi) (vezi şi „Insuficienţa respiratorie acută").

Bronşita, ca urmare a suprainfecţiei bacteriene, se tratează cu : antibiotice, oxigen, tonicardiace şi aspiraţie bronşică (vezi „Pneumonii bacteriene").

Pentru redresarea circulaţiei periferice, se întrebuinţează la nevoie, medicamente vasopresoare, de preferat *efedrina* (vezi „Insuficienţa circulatorie acută").

Complicaţiile neurologice (mielita, poliradiculonevrita, encefalita) se tratează cu hormoni glucocorticoizi la început intravenos *(Hidrocortizon hemisuccinat,* la adult 400—600—1 000 mg/zi), apoi pe cale orală *(Prednison* 0,001 g/kilocorp/zi) cu scădere progresivă a dozei, astfel ca durata tratamentului să nu depăşească 12—14 zile.

Profilaxie. Gripa, care realizează periodic pandemii şi epidemii ridică importante probleme de sănătate, sociale şi economice. Pentru aceste considerente, au fost făcute cercetări susţinute pentru prepararea de vaccinuri specifice.

Profilaxia colectivă nu poate fi realizată ; izolarea bolnavului cu boală declarată nu are o importanţă deosebită, deoarece colectivitatea este în contact permanent cu bolnavii cu forme inaparente sau cu purtătorii de virus. Educaţia sanitară, corectă şi permanentă a întregii societăţi, aduce un aport preţios în profilaxia gripei.

Singura metodă eficientă de profilaxie este profilaxia individuală, lucru posibil prin *vaccinarea antigripală* cu virus atenuat sau virus inactivat. Imunizarea activă întîmpină greutăţi deosebite, din cauza variabilităţii antigenice mari a virusului gripal. Vaccinarea antigripală realizează o protecţie de aproximativ 4 luni, care apare numai la 60—70% din cei vaccinaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Vaccinul viu atenuat se foloseşte prin pulverizare în fosele nazale, la toată populaţia dintr-o regiune dată, a unei suşe virale atenuate, identică cu aceea care a provocat epidemia. Este un vaccin reactogen puternic (manifestări severe de alură gripală), ceea ce îl contraindică la copii, la vîrstnici, la gravide sau la bolnavii cronici, adică tocmai la acele grupe de persoane care ar trebui să beneficieze de vaccinare. Astăzi, se fac eforturi mari de atenuare a suşelor existente, prin treceri numeroase pe oul embrionat (de peste 100 de ori) la temperatura de 32—34°.

Vaccinul inactivat este un amestec de suşa A (suşa A folosită este aceea care a provocat epidemiile cele mai recente) şi suşa B. Este un vaccin omorît, inactivat prin formol sau beta-propiolactonă. Vaccinurile actuale purificate conţin o cantitate mai mare de virus şi sînt mai eficace. Se administrează, la adult, pe cale subcutanată, cîte 1 ml de vaccin, în 2 injecţii la interval de 30 de zile. Pentru copilul sub 10 ani se va injecta în aceleaşi condiţiuni 0,25 ml. Imunitatea apare după 10—15 zile şi durează în medie 6 luni. Fabricarea vaccinului durează timp îndelungat, iar conservarea lui este limitată. Vaccinarea poate fi aplicată la toate persoanele, care doresc acest lucru. În caz de epidemie, sînt vaccinaţi vîrstnicii, bolnavii cu insuficienţă respiratorie cronică, bolnavii cu cardiopatii valvulare şi personalul medical expus contagiunii. Pot fi vaccinate şi femeile gravide. Acest vaccin în general este bine tolerat, dar s-au înregistrat totuşi puternice reacţii anafilactice şi purpură, la bolnavii sensibilizaţi la proteina de ou, şi chiar virusul inactivat poate induce un sindrom asemănător cu gripa.

Administrarea endonazală a vaccinului inactivat urmăreşte să inducă o rezistenţă crescută a celulelor mucoasei respiratorii faţă de virus (probabil prin creşterea secreţiei de interferon). La noi în ţară, în anul 1976, a fost vaccinată endonazal cu virus atenuat 5% din întreaga populaţie, sau cu virus inactivat produs de Institutul Cantacuzino (în special copii între 3 luni şi 1 an, colectivităţi de copii mici, bolnavi cronici etc.).

Amantadina are un efect preventiv, împiedicînd pătrunderea virusului în celulele receptoare. Se administrează în doză de 0,100—0,200 g/zi, dar protecţia nu este eficientă decît pentru durata administrării medicamentului.

Bibliografie

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

BOCĂRNEA C. — *Viaţa med.*, 1968, 15, 1 473.

BONNENFANT F. — Encycl. méd.-chir. Maladies infectieuses, Paris, 1966.

CHRISTIE A. A. — Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, New York — Edinburgh — Londra, 1974.

DUMINICĂ A., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, cap. 188, ed. a VII-a, 1974.

IVAN A. — *Viaţa med.*, 1969, 16, 195.

LEPINE P. — *Concours méd.*, 1970, 92, 955.

NICOLESCU N. — *Oncol. şi Radiol.*, 1967, 4, 289.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Parotidita epidemică (oreionul)

Este o boală contagioasă şi epidemică, produsă de virusul urlian (mixovirus), cu tropism glandular (glandele salivare, pancreas, testicul) şi nervos. Receptivitatea este generală, dar contactul (infectant) trebuie să fie de lungă durată. Aproximativ 50% din populaţie face forme inaparente. Sub vîrsta de 1 an, apare cu totul excepţional. Apare în epidemii, care interesează colectivităţile de copii sau adulţi tineri, fără să existe un caracter de sezon bine precizat. Transmiterea virusului începe cu o săptămînă înainte de apariţia bolii şi durează cel mult încă nouă zile. Formele inaparente contribuie în mod special la răspîndirea infecţiei. Transmis pe cale aeriană, virusul urlian ajunge în contact cu celulele epiteliale ale tractului respirator, pătrunde în sînge (viremie) şi se localizează în organele glandulare şi în ţesutul neuromeningian.

Imunitatea după trecerea prin boală persistă toată viaţa.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 18—20 de zile.

Parotidita este localizarea cea mai frecventă a bolii, după o prealabilă *perioadă de invazie,* cu o stare uşoară de rău general, febră. Există otalgii moderate, durere uşoară la presiunea parotidei. După 24—36 de ore, se intră în perioada de stare, afectarea cea mai frecventă fiind a glandei parotide. La început, este afectată o singură glandă parotidă, pentru ca după 3—4 zile să devină bilaterală, întreaga regiune parotidiană devenind dureroasă la palpare. Orificiul canalului Stenon se tumefiază şi mai evident, devenind foarte hiperemic. Palparea atentă evidenţiază adenopatii pretragiene sau sub angula maxilară, ca şi afectarea glandelor submandibulare. Fundul de gît este moderat congestionat, limba este saburală şi nu rareori apare şi un uşor trismus. Febra rămîne crescută (38—39°), dar cu oscilaţii, ori de cîte ori virusul determină localizări în alte organe. Cefaleea persistă uneori.

Orhita urliană este frecventă şi apare la pubertate (uni- sau bilaterală), după 4—5 zile de la afectarea glandelor salivare. Febra creşte brusc, testiculul devine dureros, scrotul este roşu şi edematiat. Canalul deferent şi epididimul nu este influenţat. Procesul regresează în 10 zile, evoluînd uneori către atrofia testiculară. În cazul în care atingerea este bilaterală, se poate instala azoospermia, dar fără interesarea funcţiilor hormonale ale glandei.

Pancreatita (pancreasul are structură histologică asemănătoare cu a parotidei) este frecventă şi se caracterizează prin : reluarea temperaturii, vărsături, dureri abdominale, amilazemie, hiperglicemie sau glicozurie tranzitorie. Diabetul după oreion este o realitate, motiv pentru care asistenţa medicală trebuie să fie foarte atentă.

Meningita urliană este rezultatul localizării frecvente a virusului pe sistemul nervos central, fie că este vorba de un sindrom meningian, febril, sau de o afectare meningiană mută clinic. Lichidul cefalorahidian arată o creştere a elementelor (10—100 limfocite/mm^3) şi albuminorahie moderată.

Encefalita urliană este gravă, din cauza sechelelor ei (uneori pînă la 30% din cazuri). Clinic, se manifestă prin : tulburări de conştienţă, comă şi convulsii. Pot fi afectaţi şi nervi cranieni : perechea a III-a şi a VIII-a (lasă surditate definitivă).

Virusul poate afecta şi *alte organe :* plămîn, rinichi, ficat, articulaţii (în-

Scanned with OKEN Scanner

deosebi la adult) şi purpură prin trombopenie. Apariţia oreionului în primul trimestru de sarcină prezintă risc de malformaţii în proporţie de 20%.

Diagnostic. Este uşor în situaţia în care există contagiunea şi afectarea parotidei. În cazul îmbolnăvirilor cu localizări extraparotidiene (mai ales meningiene), diagnosticul clinic nu este posibil. Dozarea amilazemiei este necesară, fiind constant crescută în primele 15 zile. Reacţiile serologice (fixarea de complement şi reacţia de inhibiţie a hemaglutinării) sînt utile pentru diagnosticul de laborator.

Tratament. *Repausul la pat* este obligatoriu, pe timp de 14 zile, indiferent de forma clinică a bolii. Izolarea formelor necomplicate se face la domiciliu, cei care au complicaţii, cu forme severe de boală sau bolnavii din colectivităţi închise, sînt spitalizaţi cel puţin 14 zile, după forma clinică de boală.

Regimul alimentar este complet şi normocaloric. Se recomandă ca în prima parte, cînd tumefierea parotidei este intensă, regimul să fie mai ales lichidian sau cu alimente semilichide. Deoarece există o afectare a pancreasului, este bine ca dulciurile, făinoasele şi grăsimile să fie reduse cantitativ din regimul alimentar.

Cavitatea bucală trebuie curăţită de mai multe ori pe zi cu infuzie de muşeţel, la care se adaugă o cantitate mică de bicarbonat de sodiu (un vîrf de cuţit). Regiunea parotidiană se acoperă permanent cu comprese cu apă alcoolizată, pentru efectul lor sedativ şi antiinflamator. Nu există un tratament etiologic, antiviral, tratamentul de bază fiind cel simptomatic.

Febra crescută se combate cu antitermice *(Aminofenazonă, Acid acetilsalicilic, Paracetamol, Acalor).*

Se combat, de asemenea, *cefaleea (Algocalmin),* ca şi vărsăturile, dacă există *(Emetiral,* supozitoare ; *Clordelazin,* pe cale orală, la adult 0,025 g × 3/zi, sau Plegomazin, injectabil intramuscular 0,025—0,050 g/zi ; *Torecan,* parenteral sau pe cale orală).

În tratamentul meningitei urliene se foloseşte *fenilbutazona (Fenilbutazonă),* pentru efectul antiinflamator, pe cale orală, la adult 0,600 g/zi, ca doză iniţială, apoi 0,200—0,400 g/zi, sau sub formă de supozitoare 1—2 a 0,250 g/zi ; doza, la copil, este de 0,006—0,010 g/kilocorp/zi, la început, apoi 0,004—0,006 mg/kilocorp/zi. Durata tratamentului este de 8—10 zile, cu un regim alimentar complet însă desodat. Medicamentul se administrează numai după masă.

Encefalita, mielita şi nevritele beneficiază de tratamente cu hormoni glucocorticoizi, pentru efectele antiinflamatorii, pe cale orală *(Prednison,* 0 ,001 g/kilocorp/zi), pentru o durată scurtă de 6—8 zile. Rezultatele sînt uneori bune.

Orhita urliană beneficiază de tratamentul antialgic şi antiinflamator. Repausul la pat este absolut, pe toată durata de timp cît testicului este afectat. Se aplică suspensor pentru testicul (pentru evitarea tracţiunilor care sînt foarte dureroase), pungă cu gheaţă, intermitent (nu va fi aplicată direct pe tegument, deoarece produce necroză prin îngheţare, ci protejată cu un prosop sau un cearşaf mai gros).

Profilaxie. Oreionul este boală de declarare obligatorie, dar nu nominală, ci numeric pe dări de seamă periodice. Nu este obligatorie internarea în spital. Formele comune sînt izolate la domiciliu pentru 14 zile,

Scanned with OKEN Scanner

făcîndu-se aici dezinfecţie continuă şi terminală.

Vaccinarea se face cu 2 tipuri de vaccinuri : *vaccin inactivat*, care nu dă decît 50% seroconversii, cu imunizarea de scurtă durată ; *vaccin viu atenuat*, care dă 98% seroconversii, cu o durată de imunizare de aproximativ 3 ani ; se vaccinează în special persoanele din colectivităţile expuse (cămine, internate, cazărmi etc.). Vaccinarea nu se face sub vîrsta de 1 an. Boala conferă o imunitate durabilă.

Bibliografie

ACAR J. F. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1966, 16, 1 181.

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, New York — Edinburgh — Londra, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de Médecine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

ISTODOR N., REBEDEA I. — *Viaţa med.*, 1965, 16, 1 081.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Flammarion Médecine, Paris, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

VOICULESCU M., RĂDVAN A. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1956, 3.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECŢII CU POARTĂ DE INTRARE DIGESTIVĂ (INFECŢII DIGESTIVE)

Enteroviroze (poliomielita, infecţii cu virusuri Coxsackie şi ECHO)

Infecţiile produse de enterovirusuri, mult modificate în ultimele două decenii prin vaccinarea antipoliomielitică, evoluează asimptomatic, cu localizare intestinală, în imensa majoritate a cazurilor. În cazurile manifeste, realizează tablouri clinice variate : boli febrile nediferenţiate sau cu unele simptome sugestive (diaree, miocardită, erupţii etc.), meningite cu lichid clar şi localizări nevraxiale cu sau fără paralizii.

Tabloul clinic clasic de poliomielită cu paralizii spinale este foarte rar ; denumirea actuală de *poliomielită* (*polios* = substanţă cenuşie) se referă mai puţin la localizarea infecţiei în substanţa cenuşie din coarnele anterioare ale măduvei spinale, cît la numele acordat agentului viral (poliovirus). Vaccinarea antipoliomielitică cu virus viu atenuat a dus la diminuarea pînă aproape de dispariţie a circulaţiei virusurilor sălbatice, care au fost înlocuite cu virusul vaccinal neparalitogen ; acesta produce infecţii intestinale asimptomatice imunizante atît la vaccinaţi, cît şi la contacţii apropiaţi ai acestora şi, în general, la populaţia respectivă. Existenţa a cîtorva cazuri (10—20 pe an) de poliomielită paralitică „naturală", pe lîngă cazurile datorate virusului poliomielitic din vaccin (cazuri cu incidenţă extrem de redusă, apreciată în unele ţări de la 1 la 10 000 000 de vaccinaţi şi 1 la 4 000 000 de contacţi ai vaccinaţilor) demonstrează că virusurile sălbatice persistă. În condiţiile circulaţiei actuale rapide a populaţiei din toate regiunile globului (nu peste tot vaccinarea se face corect !) şi a posibilităţii acumulării de grupuri neimunizate (adulţi care şi-au pierdut imunitatea vaccinală ; copii cu deficite imune care nu produc anticorpi şi scăderea sub 60% a proporţiei de vaccinaţi în populaţie), nu este exclusă apariţia unor epidemii de temut. Pentru aceasta, este necesar să se continue cu aceeaşi grijă programul de vaccinări şi de supraveghere activă a populaţiei, ceea ce fac organele sanitare şi epidemiologice şi, de asemenea, este necesar ca medicii să cunoască şi să recunoască tabloul clinic şi terapia unei boli, care nu a fost eradicată (deci nu poate fi privită ca un capitol de istorie a patologiei infecţioase). Un alt motiv pentru care

Scanned with OKEN Scanner

boala merită atenţie, derivat tot din efectele vaccinării, este faptul că în producerea neurovirozelor paralitice intervin şi celelalte specii de enterovirusuri (Coxsackie şi ECHO) cu multiple tipuri. Infecţiile cauzate de aceştia au fost într-o măsură favorizate de îndepărtarea poliovirusurilor sălbatice de către vaccinare. Au fost descrise epidemii cu cazuri severe, unele paralitice, determinate de diverse enterovirusuri (cea mai recentă în Bulgaria, a fost prezentată la Congresul Internaţional de Patologie Infecţioasă de la Varna din 1978).

Cele arătate mai sus subliniază îndeajuns importanţa actuală a infecţiilor enterovirale. Formele paralitice, încadrate în grupul mai larg etiologic însă bine conturat clinic al „neurovirozelor paralitice", care survin îndeosebi la copil, sînt trecute pe listele de boli transmisibile cu declarare obligatorie (nominal), cu internare obligatorie, şi cu tratament obligatoriu.

Etiologie, patogenie şi epidemiologie. *Enterovirusurile* sînt picornavirusuri, cu dimensiuni mici (17—28 mm), ARN central, capsidă cu simetrie cubică sau icosaedrică, lipsite de lipoizi de înveliş (rezistente la eter). Cuprind : *poliovirusurile* (cu trei tipuri), *virusurile Coxsackie* (subgrupul A cu 24 de tipuri şi subgrupul B cu 6 tipuri), *virusurile ECHO* (cu peste 30 de tipuri). Sînt rezistente faţă de unii agenţi chimici (eter, acizi, alcool, detergenţi), şi persistă în mediul extern ; sînt inactivate de căldură şi oxidanţi. Caracterele antigenice şi de patogenitate (pe culturi de celule şi animale de experienţă) permit diferenţierea în specii şi tipuri.

Distribuţia geografică şi circulaţia în natură a enterovirusurilor au fost modificate prin introducerea vaccinării antipoliomielitice. Din izvorul epidemiogen, alcătuit din omul infectat, virusul se transmite pe *calea fecal-orală* (într-un gram de fecale sînt 1 milion de doze infectante !), în mod direct sau indirect (dat fiind rezistenţa în mediul extern) la masa receptivă, care — în afara unei imunizări naturale sau vaccinale — face infecţia după 1—2 săptămîni. Indicele de contagiozitate este mare, ca în rujeolă, însă marea majoritate a cazurilor evoluează inaparent. Este posibilă şi transmiterea directă aerogenă, prin contact intim, dat fiind prezenţa virusului în rinofaringe pe timp limitat la începutul bolii.

Patogenic, infecţia enterovirală evoluează iniţial cu un stadiu intestinal, de obicei asimptomatic, care poate fi singura manifestare a infecţiei, apoi cu un stadiu viremic, cu variate manifestări clinice sistemice şi, eventual, un stadiu nevraxial cu ajungerea virusului la sistemul nervos central pe cale hematogenă sau nervoasă ; la acest nivel, localizarea spinală pe neuronii motori din coarnele anterioare, în special din zonele mai solicitate nu este singura, deşi realizează tabloul clinic paralitic caracteristic. Infecţia se întinde atît pe verticală către bulb şi encefal (forme înalte), cît şi pe orizontală, în diferitele structuri ale substanţei cenuşii şi albe.

Pentru înţelegerea manifestărilor clinice şi, în parte, a terapiei, trebuie cunoscute particularităţile lezionale neuronale în conexiune cu efectul muscular (pareză, paralizie, atrofie) şi evoluţia lor în timp (retrocedare lentă, maximă în primele trei luni, posibilă pînă la doi ani) ; de asemenea, viscerotropismul virusului (miocard, musculatură striată, pancreas, rinichi, testicul etc.) şi tulburările circulatorii antrenate de capilarita

Scanned with OKEN Scanner

generalizată. Apariţia anticorpilor neutralizanţi asigură o imunitate durabilă după boală, limitată la 7 ani după imunizarea vaccinală.

Diagnostic. Infecţiile enterovirale sînt diagnosticate pe baza unor manifestări *clinice* caracteristice, care uneori apar într-un context *epidemiologic* revelator şi pe baza *examenelor virusologice*. Izolarea agentului viral din materii fecale, sînge, rinofaringe, L.C.R. etc. trebuie corelată — obligatoriu în cazul izolării numai din scaun — cu dinamica anticorpilor în decursul bolii, deoarece enterovirusurile sînt foarte răspîndite în timpul vaccinărilor şi al sezonului cald, putînd fi deci prezente în intestin fără semnificaţie patologică.

Tablou clinic. Vor fi prezentate mai jos entităţile clinice mai frecvent întîlnite sau cu evoluţie mai gravă, în funcţie de etiologie şi tratamentul respectiv. În lipsa unei medicaţii etiologice, ca în majoritatea virozelor, terapia enterovirozelor variază în funcţie de localizarea infecţiei de la simpla medicaţie simptomatică la măsuri complexe de terapie intensivă, avînd ca obiectiv menţinerea vieţii, şi de recuperare, avînd ca obiectiv evitarea sechelelor motorii şi corectarea lor.

Poliomielita evoluează în prezent în imensa majoritate a cazurilor sub forma asimptomatică a infecţiei intestinale, produsă de virusul atenuat vaccinal. Evoluţia clasică a infecţiei naturale (cu virus sălbatic) presupune iniţial *boala minoră*, un episod febril, respirator ori digestiv, de cîteva zile, urmat la cîteva zile de *boala majoră*, care începe cu perioada meningiană (preparalitică) şi continuă după 1—5 zile cu perioada paraliziilor. Evoluţia se poate limita numai la unele etape, realizînd formele clinice de boală : boală minoră, meningită acută seroasă (cu particularităţi clinice şi lichidiene sugestive) şi poliomielita propriu-zisă cu paralizii.

Simptomatologia clinică a formei complete cuprinde febra cu evoluţie bifazică, sindromul dureros, tulburările neurovegetative, spasmele, semnele meningiene şi paraliziile, cu caracterul conferit de leziunea poliomielitică a neuronului motor periferic : flaşte, cu hipotonie şi areflexie, asimetrice, predominînd la musculatura membrelor şi la muşchii proximali etc. După localizarea leziunilor nervoase, pot să apară multiple forme clinice : *spinală* (cu paralizii de membre : mono-, di-, tri-, tetra- ori chiar hemiplegii sau pareze ; de trunchi sau de gît), *bulbară* (cu leziuni de nervi cranieni anteriori sau posteriori, ori cu prinderea centrilor respiratori şi circulatori), *encefalică* (polioencefalita : difuză, pseudotumorală, cerebeloasă etc.) sau *mixtă* (spino-bulbară ascendentă, bulbo-encefalitică, encefalomielitică etc.).

După două săptămîni de la debutul paraliziilor, începe *perioada de regresie* şi *recuperare*, în ordine inversă a instalării, cu revenirea la normal 100%, în cazul parezelor, şi cu sechele în 25—30%, în cazul paraliziilor severe ; recuperarea survine la jumătate din cazuri în timp de trei luni, la 75% în primul an, iar restul în 2 ani. Urmează *perioada sechelelor*, apreciate, în general, la 10—15% din totalul formelor paralitice, cu diverse deformări osteomusculare ale membrelor şi ale trunchiului.

Poliomielita se vindecă în totalitate în formele neparalitice sau cu pareze şi paralizii uşoare ale membrelor. Viaţa este ameninţată în *formele înalte* şi (sau) cu insuficienţă respiratorie Letalitatea globală în

Scanned with OKEN Scanner

epidemia din Bucureşti din 1957 a fost de 9%, variabilă în raport cu vîrsta şi cu localizarea neurologică.

Insuficienţa respiratorie este determinată de paralizia muşchilor respiratori, a centrului respirator bulbar şi a nervilor cranieni posteriori, cu paralizia deglutiţiei şi acumularea secreţiilor în arborele respirator.

Tratamentul este dominat de pericolul instalării paraliziilor şi extinderea lor ascendentă şi de afectarea funcţiilor vitale, în primul rînd a respiraţiei. De aceea, în orice poliomielită diagnosticată precoce, înainte de apariţia paraliziilor, cea mai importantă măsură terapeutică este *repausul absolut la pat* şi evitarea oricăror condiţii favorizante ale paraliziilor : eforturi, traumatisme, injecţii, agitaţie, nelinişte etc. Odată începută perioada paralitică, supravegherea este deosebit de atentă, pentru a se veni din timp în întîmpinarea tulburărilor respiratorii. Alt obiectiv precoce este asigurarea unei poziţii corecte a corpului şi a membrelor, pentru prevenirea atitudinilor vicioase şi a deformărilor de mai tîrziu. Durerea se combate cu medicaţie antialgică (*Aminofenazonă* 100 mg/kilocorp/zi, la copil ; *Acid acetilsalicilic,* 50 mg/kilocorp/zi ; *Algocalmin, Antinevralgic* etc.) şi spasmele dureroase cu aplicaţii şi împachetări calde umede.

În perioada de retrocedare, se începe mobilizarea pasivă, apoi cea activă cu fiziokineziterapie prelungită, pentru menţinerea troficităţii musculaturii paralizate şi favorizarea recuperării.

În *formele respiratorii,* examenul clinic şi determinările spirografice şi de schimburi respiratorii (concentraţia şi presiunea parţială a oxigenului şi a bioxidului de carbon din sîngele arterial) decid momentul intervenţiei. În insuficienţa respiratorie uscată, prin paralizia muşchilor respiratori şi a diafragmului, se recurge la proteze respiratorii de tipul aparatului de cuirasă Kifa, a tancului respirator („plămîn de oţel") ori la aşezarea bolnavului în patul basculant, pentru supleerea deficitului funcţional al diafragmului. În insuficienţa respiratorie umedă, în care din cauza paraliziei deglutiţiei şi a bronhoplegiei, bolnavul prezintă obstrucţia căilor respiratorii cu secreţiile proprii, se începe prin drenaj postural şi aspiraţie faringiană şi se recurge rapid, în caz de nevoie, la traheostomie, care permite o aspiraţie eficientă. În insuficienţa respiratorie prin paralizia centrului respirator bulbar („anarhie" respiratorie), se procedează la respiraţie endotraheală cu presiune pozitivă intermitentă cu aparatul Engström, ceea ce impune o asistenţă clinică şi biochimică permanentă şi competentă. Întreruperea ventilaţiei asistate şi decanularea se fac cu multă grijă, controlînd capacitatea vitală şi efectuînd şi alte determinări de laborator, menajînd prin toate mijloacele psihicul bolnavului, care devine deseori dependent de proteza respiratorie. Sînt necesare uneori reluarea ventilaţiei asistate pentru cîteva zile sau recurgerea la aparatul Kifa sau la patul basculant. Se încearcă o mai bună pregătire pentru desprinderea bolnavului de aparatura respiratorie (atît fiziologic respirator, cît şi psihic), prin reeducare respiratorie şi învăţarea respiraţiei glosofaringiene („de broască").

Terapia intensivă, în formele grave de poliomielită, utilizează şi alte intervenţii decît cele menite să corecteze deficitul respirator. Se intervine după caz cu : antibioticoterapie pro-

Scanned with OKEN Scanner

filactică, menținerea funcției renale și a troficității generale, susținerea cordului, corectarea dezechilibrelor hidrominerale și acidobazice, asigurarea alimentației și eliminărilor etc.

În toate formele de poliomielită, este indicat tratamentul cu *sedative* și *tranchilizante (Romergan, Clordelazin, Meprobamat, Napoton, Hidroxizin, Diazepam* etc.), administrate cu prudență pentru a nu se masca ori accentua semnele clinice cu valoare prognostică. Apropierea sufletească de bolnav și încurajarea fermă și caldă sînt tranchilizante deseori mai eficiente, deosebit de necesare în perioadele critice ale bolii.

Combaterea edemului, a inflamației, a tulburărilor de permeabilitate capilară și a tulburărilor trofice neuronale impune recurgerea la diverse medicații cu rol antiedematos și antiinflamator *(Fenilbutazonă),* tonic capilar și vasodilatator *(Vitamina C, Rutosid, Tolazolin)* și trofic nervos *(Vitamina* B_1, B_6, B_{12}*)*. Pentru tratamentul antiedematos, se va consulta capitolul privind tratamentul encefalitelor.

În privința corticoterapiei, aplicarea precoce în poliomielită, ca și în alte infecții virale cu potențial de diseminare nevraxială, este contraindicată. În unele situații, administrarea intravenoasă în doze mari de corticosteroizi *(Hidrocortizon hemisuccinat),* timp de cîteva zile, a adus rezultate bune.

În perioada sechelelor, se face corecția pozițiilor vicioase, a atrofiilor și a deficitului funcțional prin intervenții ortopedice.

În neurovirozele paralitice, produse de virusurile Coxsackie și ECHO, tratamentul este același ca în poliomielită.

Infecțiile cu virusuri Coxsackie au o etiopatogenie și o epidemiologie apropiată de cele determinate de poliovirusuri. Spectrul clinic este variat și cuprinde, pe lîngă boala paralitică similară poliomielitei (în care este incriminat mai ales tipul A_7, considerat inițial ca al 4-lea tip de poliovirus), următoarele entități :

Herpangina este o angină veziculară care imită herpesul prin cele 10—20 de vezicule mici, împrăștiate pe vălul palatin, pilieri și amigdale, care se ulcerează rapid, luînd aspect de afte. Evoluează de obicei cu febră mare, algii, odinofagie, uneori vărsături și survine în focare epidemice mai ales la copii. Este determinată de diverse tipuri din subgrupul A. Tratamentul general este simptomatic cu antitermice *(Aminofenazonă* etc.) și antialgice *(Algocalmin, Antinevralgic* etc.) și local (gargară, *Faringosept).*

Mialgia epidemică (boala din Bornholm, pleurodinia epidemică) este produsă de virusurile Coxsackie B și, așa cum arată denumirea, apare în izbucniri epidemice (descrisă inițial în Danemarca, în insula Bornholm). Are incubație scurtă, de cîteva zile, evoluînd cu febră, cefalee și mialgii toracice și abdominale deosebit de intense. Uneori, apar și determinări meningiene sau orhitice. Tratamentul necesită medicație antialgică puternică *(Acid acetilsalicilic,* în doze mari etc.). Uneori, a fost necesară utilizarea derivaților de morfină și aplicații calde pe regiunea dureroasă. Se utilizează, de asemenea, medicație antiinflamatorie *(Fenilbutazonă).*

Miocardita nou-născuților apare rar, dar este foarte gravă, de obicei mortală. Survine în primele zile după naștere, în urma infecției transplacentare ori postnatale cu tipuri de virusuri Coxsackie B. Evoluează ca

Scanned with OKEN Scanner

o infecţie sistemică cu febră, dispnee, cianoză, subicter, atingeri pluriviscerale severe, pe prim plan fiind insuficienţa cardiacă prin miocardită virală interstiţială.

Determinările cardiace la copilul mare, mult mai rar la adult, evoluează benign ca *miocardite* ori *pericardite* însoţite de febră. Modificările ECG, puncţia pericardică cu izolarea virusului din revărsatul pericardic seros şi conversia serologică stabilesc diagnosticul. Tratamentul se face cu medicaţie antiinflamatorie, tonicardiace şi simptomatice. Corticosteroizii *(Prednison)* au fost aplicaţi cu succes în cîteva cazuri.

Boli febrile cu exantem pot fi produse de diferite tipuri A şi B şi survin în izbucniri epidemice. Evoluează cu febră, mialgii, faringită şi erupţie maculoveziculoasă, papuloveziculoasă sau maculopapuloasă, rubeoliformă ; uneori, apar reacţii meningiene. În epidemia cu virus Coxsackie A_5, descrisă la Constanţa în 1964, exantemul a fost papuloveziculos, situat la faţă şi trunchi. Diagnosticul este dificil, enterovirozele eruptive fiind deseori confundate cu rubeola, rujeola sau cu alte febre eruptive. Tratamentul este simptomatic.

Alte tablouri clinice („boala mîinii, piciorului şi gurii", produsă de Coxackie A_{16}, dar şi de alte tipuri A, unele sindroame cutaneomucoase, în care s-a izolat Coxsackie B_5 etc.) nu pun probleme de evoluţie. Tratamentul este simptomatic.

În localizările nervoase (meningita seroasă, encefalita fără paralizii, nevrite periferice — paralizie facială — şi poliradiculonevrite), pe lîngă tratamentul simptomatic, mulţi autori recomandă în unele cazuri corticoterapie *(Prednison)* timp de 2—3 săptămîni, ale cărei rezultate sînt superioare celor obţinute prin terapia antiinflamatorie *(Fenilbutazonă)*.

Infecţiile cu virusurile ECHO evoluează clinic sub diferite forme : *boli febrile nediferenţiate, boli febrile eruptive* (de ex., exantemul de Boston, produs de tipul 16 ; erupţii rubeoliforme produse în special de tipul 9 etc.), afecţiuni de *căi respiratorii superioare, boli diareice, localizări nervoase* (meningită seroasă, uneori cu exantem, paralizie facială, poliradiculonevrită, encefalită şi boală paralitică de tip poliomielitic). Tratamentul este acelaşi, ca în infecţiile cu virusuri Coxsackie şi ca în poliomielită, pentru boala paralitică.

Profilaxie. Poliomielita şi alte neuroviroze paralitice fac parte din listele de boli transmisibile cu declarare obligatorie (nominală), cu internare obligatorie şi cu tratament obligatoriu. În caz de epidemie, se iau măsuri de supraveghere a contacţilor, iar la cei foarte expuşi se pot administra imunoglobuline 0,3 ml/kilocorp, în primele 2—3 zile de la contact. Se face dezinfecţia continuă şi terminală, pentru întreruperea transmiterii fecal-orale şi pentru evitarea expunerii celor susceptibili, în primul rînd copii din colectivităţi.

Un succes răsunător în profilaxia poliomielitei a adus introducerea vaccinării *antipoliomielitice*, iniţial cu vaccin inactivat prin formol (Salk) în administrare parenterală, apoi cu vaccin viu atenuat (Sabin), care cuprinde cele trei tipuri de poliovirusuri. Rezultatele vaccinării au fost prezentate la început. Practica vaccinării în ţara noastră urmează calendarul care se stabileşte anual pentru imunizările în masă. Primovaccinarea se face în lunile de iarnă-primăvară, în două administrări orale la

Scanned with OKEN Scanner

două luni interval ; urmează două revaccinări anuale, apoi o a treia la vîrsta primului an de şcoală.

Neajunsurile vaccinării antipoliomielitice sînt neînsemnate, în raport cu rezultatele obţinute. Riscul transformării virusului vaccinal în agent paralitogen, prin trecerile repetate în populaţie, este foarte mic : 1 caz la cîteva milioane ! Puterea imunogenă este bună, iar durata imunizării este de 7 ani (cu respectivele revaccinări) ; se realizează însă rapeluri prin circulaţia virusului vaccinal de la persoanele vaccinate la contacţi, ceea ce duce la prelungirea stării de imunitate. Deplasarea rolului paralitogen de la poliovirusuri către celelalte enterovirusuri nu a survenit după vaccinare în proporţia iniţial presupusă. Problemele ridicate de suportul celular, pe care se cultivă virusul în vederea obţinerii vaccinului (antrenarea în vaccin a virusului SV 40, potenţial oncogen, care există latent în celulele renale simiene a fost un semnal de alarmă !) se pot rezolva prin control riguros şi trecerea pe linii celulare embrionare pure. Evitarea fenomenului de interferenţă, adică împiedicarea multiplicării intestinale a virusului vaccinal de către alte virusuri enterale preexistente, se face prin efectuarea vaccinărilor în sezonul rece, cînd circulaţia virusurilor intestinale este mult mai redusă. Singurul eşec al vaccinării survine la copii cu hipogammaglobulinemie ; numărul lor este neînsemnat în ansamblul populaţiei imunizate. Scăderea proporţiei populaţiei vaccinate, prin autolinişţire sau prin supraestimarea reacţiilor adverse, a dus în unele ţări la situaţii imune nesatisfăcătoare (în 1974 în S.U.A., copii, între 1 şi 4 ani erau vaccinaţi în proporţie de numai 67% pentru albi şi 45% pentru negri !). În aceste condiţii, pot surveni epidemii cu tulpini sălbatice existente sau de import. De aceea, se impune respectarea cu stricteţe a vaccinării antipoliomielitice şi a măsurilor riguroase de supraveghere a tuturor neurovirozelor paralitice care apar la copii.

Bibliografie

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone Ltd., Edinburgh — Londra, 1969.

DAVIS, L. E., BODIAN D. şi colab. — Chronic Progressive Poliomyelitis Secondary to Vaccination of an Immundefficient Child, *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 241.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

NIGHTINGALE O. E. — Recomandations for a National Policy on Poliomyelitis Vaccination, *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 249-253.

PĂUN L. — Terapia intensivă în bolile infecţioase, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Edit. medicală, Bucureşti, 1978.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Hepatite acute virale

În acest grup, intră infecţiile cauzate de virusuri cu tropism hepatic pronunţat ; virusul hepatitei A (VHA) al hepatitei B (VHB) şi posibil un al treilea virus, încă neizolat (care se transmite îndeosebi prin transfuzii sanguine şi produce o hepatită denumită provizoriu C sau non A-

Scanned with OKEN Scanner

non B). Alte hepatite de etiologie virală sînt foarte rare şi apar fie sub formă de complicaţii, în cadrul unor entităţi infecţioase bine definite, fie ca forme clinice particulare de boală ; uneori, pot să apară posttransfuzional. Sînt implicate herpesvirusuri, mixo- şi paramixovirusuri, adenovirusuri, enterovirusuri etc. Mai frecventă, însă răspîndită numai în unele arii geografice, în relaţie cu vectorul transmiţător, este hepatita amarilă, sindrom de afectare severă hepatică într-un complex clinic caracteristic, febra galbenă.

Marea majoritate a hepatitelor acute icterigene (şi neicterigene, care însă scapă uneori diagnosticului) de la noi sînt deci determinate de VHA şi VHB. Trebuie avute în vedere şi unele hepatite infecţioase nevirale (bacteriene, rickettsiene, parazitare) şi hepatite neinfecţioase de cele mai multe ori de cauză toxică (intoxicaţia cu ciuperci, fosfor etc.) sau toxi-medicamentoasă (chimioterapice, în special antituberculoase, anabolizante, neuroleptice, halotan, paracetamol etc.) sau care apar în condiţii deosebite (puseu acut icterigen în evoluţia unei hepatopatii cronice, ictere de sarcină etc.).

Importanţa hepatitelor acute virale decurge, în primul rînd, din incidenţa mare a bolii, fără nici o tendinţă de scădere, în întreaga lume ; se vorbeşte de o adevărată endemie mondială cu vîrfuri epidemice sezoniere numai pentru hepatita virală A. Creşterea proporţiei de hepatită virală B de la 15%, cît era apreciată cu 25—30 de ani în urmă, la aproximativ 50% din totalitatea hepatitelor virale, reprezintă alt aspect important, dată fiind severitatea şi mai ales cronicizarea mult mai frecventă a bolii (în 7—10% din cazuri). S-a creat o problemă dificilă de sănătate publică, depăşind mult graniţele patologiei infecţioase, aceea a numărului mare (peste 100 de milioane în lume), în continuă creştere, al purtătorilor de Ag HBs, cu implicaţiile epidemiologice respective. Relaţia VHB, cu hepatita cronică agresivă, cu ciroza şi cu cancerul hepatic, ca şi cu diverse alte boli nehepatice, reprezintă un aspect biologic demn de subliniat. Dificultăţile de tratament (lipsa unei terapii etiologice şi a unei terapii eficiente în hepatita fulminantă) şi de profilaxie specifică (în ciuda încercărilor de imunizare în hepatita B), ca şi complexitatea măsurilor antiepidemice, care trebuie luate pentru stăvilirea transmiterii VHA, sînt alte aspecte care reliefează însemnătatea acestor infecţii.

Pentru a întregi motivele interesului justificat acordat hepatitei virale, trebuie amintită şi problema relaţiei cu sarcina (efect teratogen, transmitere placentară) şi problema transmiterii pe calea transfuziilor sanguine (care a determinat luarea de măsuri complexe de prevenire şi a impus restrîngerea indicaţiilor terapiei cu sînge şi cu derivatele lui).

În ţara noastră, care a fost printre primele ţări din lume care au introdus din 1951 declararea şi izolarea obligatorie a bolii, măsurile de combatere şi de profilaxie ale hepatitelor virale au primit o atenţie deosebită, materializată în instrucţiunile şi normativele M.S. privind acest important capitol de patologie infecţioasă. De aceea, boala trebuie bine cunoscută în toate înfăţişările ei etiologice şi mai ales clinice, de la formele anicterice pînă la cele fulminante cu evoluţie letală ; de asemenea, trebuie cunoscute mijloacele terapeutice, deşi încă foarte limitate, pentru a putea fi aplicate precoce şi corect şi, mai ales, trebuie cunoscute

Scanned with OKEN Scanner

şi respectate cu stricteţe măsurile de profilaxie.

Denumirea de hepatită epidemică a fost părăsită şi, conform instrucţiunilor, se utilizează termenul de *hepatită acută virală* cu specificarea clinică *icterigenă*, cînd este cazul, şi cu specificarea etiologică, atunci cînd aceasta este posibil : cu *AgHBs* sau fără *AgHBs* (de tip A cînd există argumente epidemiologice). Clinicianul va adăuga aprecierea evoluţiei bolii : formă medie, severă, prelungită, comatoasă, colestatică, persistentă, iar în cazul apariţiei bolii după transfuzii cu sînge este de dorit etichetarea *posttransfuzională* şi specificarea duratei incubaţiei (mai ales cînd AgHBs este absent, sugerînd în acest fel etiologia cu virusul C).

Etiologie şi epidemiologie. *Virusul hepatitei A* are 27 nm, este un ribovirus, similar prin dimensiune şi unele însuşiri cu enterovirusurile şi a fost de curînd izolat din fecalele bolnavilor cu hepatită A. S-au realizat teste serologice (R.F.C., imunoaderenţă), care încă nu au intrat în uz clinic curent. Nu s-a reuşit cultivarea virusului pe linii celulare, ceea ce întîrzie posibilitatea obţinerii unui vaccin (încercările de a realiza un vaccin eficient, ca în cazul altei infecţii enterovirale, poliomielita, continuă desigur, dată fiind importanţa extraordinară a acestui obiectiv). S-a reuşit transmiterea bolii la unele specii inferioare de maimuţă (marmoset) şi la cimpanzeu. Virusul este rezistent faţă de agenţi fizici, chimici şi în mediul extern.

Transmiterea hepatitei A se face, în imensa majoritate a cazurilor, pe *calea fecal-orală*, în mod direct sau indirect (au fost descrise epidemii hidrice, după consum de moluşte şi de alte alimente contaminate etc.). Receptivitatea la boală este mare, infecţia fiind mai frecventă decît boala (se apreciază la 30% cazurile anicterice şi la mai mult cele asimptomatice). După boală sau după infecţia inaparentă, apar anticorpi care asigură o *imunitate durabilă*. Populaţia adultă este în mare parte imunizată, de aceea imunoglobulinele normale administrate la contacţi previn apariţia bolii.

Virusul hepatitei B are 42 nm (particula Dane), este constituit dintr-o nucleoproteină centrală alcătuită din ADN circular şi un antigen (AgHBc, de la „*core*“ sîmbure, miez) şi dintr-un înveliş proteic imunizant (AgHBs ; *s* de la suprafaţă), care se produce în exces în timpul replicării virale din hepatocit. AgHBs, cunoscut iniţial sub numele de antigen Australia, se găseşte în sînge în cantitate mare sub formă sferică, avînd 22 nm şi sub formă cilindrică alungită de 250 nm. Un al treilea antigen, denumit AgHBe, a fost găsit în sînge condiţionat de prezenţa de AgHBs şi are o origine nelămurită şi o semnificaţie dublă : prezenţa lui arată o evoluţie prelungită cu potenţial de cronicizare şi denotă infecţiozitatea sîngelui. Cele trei antigene în relaţie cu VHB determină apariţia unor anticorpi, care au o dinamică şi o semnificaţie diferită. Anticorpii anti-AgHBs sînt imunizanţi şi au efect protectiv, de unde încercările terapeutice şi profilactice cu imunoglobuline hiperimune (imunizare pasivă) şi încercările profilactice cu un vaccin conţinînd AgHBs (imunizare activă). Virusul hepatitei B are o rezistenţă deosebit de mare faţă de agenţi fizici şi chimici şi o persistenţă remarcabilă ; a putut fi transmis la cimpanzeu, însă nu a putut fi cultivat pe linii celulare.

Epidemiologia hepatitei virale B are aspecte deosebite, multe fiind

Scanned with OKEN Scanner

descifrate abia în ultimii ani. *Izvorul epidemiogen* este foarte larg răspîndit cuprinzînd : bolnavii cu hepatită virală B (pe timpul final al incubaţiei şi pe timpul bolii acute, virusul se găseşte în cantitate mare în sînge, dar se poate elimina în cantitate mică şi prin fecale, urină, salivă, lapte, lichid seminal) ; bolnavii cu hepatită cronică agresivă de tip B ; 40—60% din ciroze şi cancere hepatice ; purtătorii sănătoşi de AgHBs (2—10—20% din populaţia aparent sănătoasă, la noi 3—4%) ; diferite procente din alte boli nehepatice (limfoproliferative, colagenoze, nefrite cronice etc.). Contagiozitatea acestor grupe este diferită, maximă în cazul hepatitei acute şi, în general, în cazurile cu replicare virală activă (care poate fi recunoscută prin prezenţa anumitor markeri în sînge : particula Dane, AgHBe, anticorpi anti-AgHBc, ADN-polimeraza). *Căile de transmitere* de la acest imens izvor epidemiogen (mereu în creştere, prin acumularea eliminatorilor cronici, care urmează bolii acute), a VHB către persoanele receptive sînt multiple : *parenterală* (cu două modalităţi, una *iatrogenă :* posttransfuzională, postinoculare cu diferite instrumente medicale insuficient sterilizate, şi alta *neiatrogenă,* care s-a extins în detrimentul precedentei : manichiură şi pedichiură, bărbierit, tatuaj, circumcizie, perforarea urechii pentru cercei etc. cu instrumente nesterilizate) şi *neparenterală* (cazuri secundare după contact intim : fecal-orală, sexuală, insecte hematofage etc. ; unii autori consideră că această cale este numai aparent neparenterală).

Rămîn valabile cunoştinţele clasice, privind deosebirile dintre căile de transmitere ale VHA şi ale VHB, numai în sensul că primul se transmite preponderent digestiv, dar şi parenteral, iar cel de-al doilea se transmite preponderent parenteral (din ce în ce mai puţin legat de actul medical şi aceasta din cauza respectării profilaxiei), dar posibil şi pe cale digestivă, ori pe alte căi.

Întreruperea lanţului epidemic al hepatitei B se bazează, în primul rînd, pe cunoaşterea izvorului epidemiogen (pe lîngă secţiile de boli contagioase, trebuie atenţionate mai ales unităţile cu risc crescut : hemodializă, hematologie, oncologie, arşi, hepatici cronici, stomatologie, laboratoare de serologie şi biochimie etc.) şi pe cunoaşterea diferitelor căi de transmitere. Se fac programe speciale de combatere, după specificul activităţii medicale din unităţi (cabinet dentar, centru de sînge, unitate spitalicească, bloc operator etc.).

Tablou clinic. Cele două forme etiologice de hepatită au un tablou clinic asemănător, cu posibilitatea unor diferenţe (prezentate pe larg în lucrările de specialitate), care nu tranşează însă diagnosticul ; acesta se stabileşte prin evidenţierea AgHBs. Precizarea diagnosticului etiologic este necesară pentru atenţia crescută care trebuie acordată în supravegherea hepatitei B, în care evoluţia severă sau cronicizarea survin mult mai frecvent.

După o *incubaţie* (mai scurtă în hepatita A, de 15—45 de zile ; mai lungă în hepatita B, de 45—180 de zile), boala începe prin *perioada preicterică* (uneori poate lipsi, alteori poate rămîne singura manifestare clinică a bolii), de durată variabilă (3—7—14 zile ori mai mult), în care se grupează diferite simptome, dintre care nu lipsesc astenia şi tulburările digestive şi la care se pot adăuga : hepatalgie, artromialgii, febră,

Scanned with OKEN Scanner

catar respirator, erupţie, tulburări nervoase etc. În *perioada icterică*, sînt înregistrate semnele clinice şi biochimice ale unui icter de tip hepatocelular, hepatomegalie sensibilă (uneori şi splenomegalie) etc., în timp ce manifestările prodromale de obicei diminuează sau dispar ; evoluţia infecţiei este de obicei fără febră. După momentul virajului, consemnat în special prin recolorarea scaunului, urmează *perioada de declin* a icterului şi o lungă perioadă de *convalescenţă*. Evoluţia este de cele mai multe ori favorabilă, cu vindecare, care se realizează în termeni diferiţi, după etiologie (3—6 luni, în hepatita A ; 6—12 luni, uneori chiar mai mult, în hepatita B). Îndeosebi hepatita B poate evolua sever, prelungit sau cu insuficienţă hepatică fulminantă (aceasta din urmă cu 80—85% letalitate). Deoarece măsurile terapeutice sînt operante în hepatita severă, numai cînd sînt aplicate precoce, trebuie supravegheate cu multă grijă toate hepatitele, în special B, în faza de instalare a icterului şi recunoscute din timp semnele de laborator (scăderea concentraţiei de protrombină sub 30—50%) şi cele clinice cu valoare prognostică. Acestea sînt : menţinerea ori intensificarea manifestărilor prodromale, odată cu apariţia icterului, icter intens (nu întotdeauna), vărsături şi intoleranţă digestivă, sindrom hemoragic, foetor hepatic, scăderea matităţii hepatice, tulburări nervoase. Al doilea aspect evolutiv nefavorabil, care impune măsuri terapeutice speciale, este tendinţa la persistenţă sau la recrudescenţe a icterului şi îndeosebi cronicizarea (hepatită cronică persistentă cu prognostic bun, hepatită cronică evolutivă sau agresivă cu trecerea spre ciroză).

Asocierea hepatitei acute virale cu alte stări morbide pune, de asemenea, probleme speciale de tratament (boală ulceroasă, denutriţie, diabet, etilism, cardiopatii decompensate, endocrinopatii, tuberculoză şi alte infecţii cronice etc.).

Diagnostic. Hepatita acută virală este diagnosticată pe *date clinice* şi *epidemiologice*, coroborate cu cele de *laborator*. Acestea se referă la examene curente (dintre care de mare ajutor este leucograma şi V.S.H., cu cifre apropiate de normal, ca în viroze), examene patogenice revelatoare ale unui icter hepatocelular (dintre care creşterea mare, de peste 10 ori faţă de normal, a TGP serice, are mare valoare) şi examene de laborator specifice (dintre care determinarea AgHBs, prin metode sensibile, este de uz curent). În general, diagnosticul pozitiv se face uşor în formele icterice, chiar şi în cele anicterice, dacă apar în context epidemiologic revelator.

Tratament. Acesta se bazează pe tendinţa la vindecarea naturală, pe care o are marea majoritate a hepatitelor acute virale (80—95% din cazuri) şi are ca obiectiv principal cruţarea ficatului de asocierea altor noxe pe lîngă cea infecţioasă virală (efort, abuz alimentar, toxice de orice fel, complicaţii infecţioase biliare favorizate de diskinezie etc.). Susţinerea ficatului şi favorizarea regenerării (fenomen care apare rapid în ficatul supus diferitelor noxe) ar face posibilă preîntîmpinarea evoluţiei spre insuficienţa hepatică fulminantă şi spre cronicizare. Dincolo de tratamentul aplicat în faza acută a bolii, tratamentul din perioada recuperării, cu organizarea dispensarizării diferenţiate a convalescenţilor şi reîncadrarea progresivă în activitate, are o importanţă deosebită pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru consolidarea vindecării şi evitarea unor cronicizări tardive. Prima parte a tratamentului se face în spital, dată fiind izolarea obligatorie a bolii, însă primele măsuri se iau în teren, condiţionate de diagnosticul precoce. Recuperarea aparţine reţelei de bază şi se organizează uneori cu sprijinul ori cu intervenţia predominantă a reţelei de specialitate (a se vedea experienţa judeţului Braşov în dispensarizarea foştilor bolnavi de hepatită).

Deşi tratamentul hepatitei este limitat „la repaus, dietă şi comprese umede pe ficat" (triada de bază a lui Siede), în lipsa unei terapii antiinfecţioase, şi deşi măsurile uzuale sau eroice de tratament în coma hepatică sînt privite cu scepticism, cînd rezultatele sînt judecate sub rigori statistice, atitudinea de resemnare terapeutică (în faţa unei viroze fără tratament şi cu o fatalitate inexorabilă a evoluţiei, din fericire rară) nu este justificată. Îndepărtarea, ca inutilă, a oricărei intervenţii terapeutice (a repausului, a dietei, a oricărei medicaţii etc.) nu îşi are temei ştiinţific, deoarece unele observaţii în acest sens erau deformate statistic (ca cele ale lui Chalmers, efectuate pe eşantioane particulare : tineri militari în perfectă stare de sănătate anterioară), iar experienţa foarte largă a marii majorităţi a clinicienilor din lumea întreagă justifică intervenţia terapeutică în funcţie de particularităţile fiecărui caz. De altfel, chiar şi în domeniul ingrat al tratamentului etiologic, după renunţarea la lizozim şi la alte medicaţii presupuse a avea acţiune antivirală, în ultimul timp există justificate speranţe în legătură cu unele substanţe, care vor fi prezentate mai jos. În legătură cu cronicizarea hepatitei B, care apare în funcţie de particularităţile biologice individuale (aparat imun, sistem de histocompatibilitate, determinate genetic), de asemenea, nu se poate justifica resemnarea terapeutică ; există în prezent posibilitatea de a ameliora evoluţia bolii şi poate mîine va exista posibilitatea, fie a recunoaşterii celor susceptibili pentru o profilaxie specială a infecţiei cu VHB, fie chiar a intervenţiei asupra particularităţilor genetice predispozante.

Se vor prezenta în continuare, în lumina experienţei şcolii de la Spitalul clinic de boli infecţioase Colentina din Bucureşti (expusă magistral în monografia „Hepatita virală" de prof. M. Voiculescu), mijloacele terapeutice utilizate în hepatita virală, apoi practica tratamentului în funcţie de forma clinică.

Repausul la pat este indicat în toate formele de hepatită virală, cît mai precoce şi în special în faza de instalare a icterului, el asigurînd condiţii optime funcţionale pentru menajarea şi regenerarea hepatică. Prelungirea lui se face în funcţie de forma clinică, iar reluarea unei activităţi fizice fără efort este indicată diferenţiat, odată cu măsurile de recuperare.

Aplicaţiile de comprese cu apă alcoolizată pe regiunea hepatică, în afară de presupusul efect local de favorizare a circulaţiei hepatice şi de îndepărtare a spasmelor dureroase din căile biliare, au mai ales rolul de a menţine bolnavul la pat, în repaus.

Dieta nu mai este concepută restrictiv, ca pe vremuri, sau cu exagerări, ca pînă nu de mult (hiperglucidică, hiposodată, hipolipidică etc.) ; ea trebuie să fie ajustată perioadei bolii (bolnavul însuşi fiind cel mai bun indicator — prin disconfortul dispeptic — al restricţiilor pasagere de la începutul bolii) şi să fie echilibrată : 2 000—3 000 de ca-

Scanned with OKEN Scanner

lorii/zi, asigurate îndeosebi prin hidrocarbonate (60—70% din raţia calorică), cu proteine 1—1,5 g/kilocorp/zi şi cu lipide 1 g/kilocorp/zi (de origine vegetală sau lactată). Regimul alimentar din perioada prodromală şi a instalării icterului este hidro-zaharat-lactat-făinos ; la nevoie, în caz de intoleranţă gastrică, trebuie completat prin perfuzii intravenoase de glucoză 10% (500—1 000 ml/zi) ; soluţiile hipertonice de glucoză nu sînt indicate. Este necesar să se realizeze o raţie de 1 500 calorii/zi, în cele cîteva zile de relative restricţii. În perioada de stare şi îndată după virajul icterului, cel mai bun indicator fiind reluarea apetitului, se diversifică dieta cu proteine din carne slabă, fiartă sau friptă (pasăre, peşte slab, vită) şi produse vegetale şi grăsimile permise, mesele fiind în număr de 4—5 pe zi, cu prînzuri preparate dietetic (fără grăsimi prăjite, condimente etc.), însă cu gust şi prezentate atrăgător. Raţia calorică este de 2 000—2 500 de calorii/zi. În convalescenţă, raţia necesară este de 3 000 calorii/zi ; în această perioadă, trebuie combătută tendinţa unor bolnavi de a face din dietă un tratament de durată cu exagerări de diferite feluri (exces de brînză de vaci, de miere, de fructe citrice etc.). Nu există temei pentru restricţia sării din alimentaţia bolnavilor de hepatită acută virală, indiferent de fazele bolii, cu excepţia desigur a restricţiei impuse de corticoterapie sau de afecţiuni preexistente (renale, cardiace). Dieta se prelungeşte cîteva luni după faza acută, în funcţie de evoluţie, numai cu restricţie la băuturi alcoolice, grăsimi animale mai ales prăjite şi mîncăruri grele, foarte condimentate.

În cadrul regimului alimentar, trebuie considerată şi *vitaminoterapia* atît de utilizată şi în trecut şi în prezent. Ea îşi are justificarea numai la persoane cu carenţe nutritive şi vitaminice anterioare (etilism, colopatii cronice şi alte boli de nutriţie etc.) sau în rarele cazuri de intoleranţă digestivă prelungită sau de deficit de resorbţie a vitaminelor liposolubile în hepatite prelungite colestatice. Administrarea de vitamine pe cale orală deseori şi (sau) parenterală nu poate fi justificată numai prin premizele teoretice raţionale, în legătură cu rolul vitaminelor în metabolism şi cu poziţia deosebită a ficatului în metabolismul intermediar ; aceasta deoarece nu s-au semnalat tulburări carenţiale vitaminice în hepatita virală acută şi deoarece nu există argumente pentru efectul favorabil al vitaminelor asupra evoluţiei bolii.

Cu toate acestea, au existat perioade cînd era la modă tratamentul cu vitamina B_{12} în doze mari (deşi cianocobalaminemia este crescută, ca test de citoliză, prin ieşirea depozitului de vitamină B_{12} din hepatocit, în urma tulburărilor de permeabilitate a membranei celulare) sau cu vitamina E (căreia i se atribuia rol de prevenire a necrozei hepatice, prin acţiune antioxidantă cu neutralizare a substanţelor toxice). Mulţi terapeuţi nu renunţă la vitamina B_1 în formele care necesită aport crescut de glucide, pentru rolul important al acestei vitamine în metabolismul glucidic.

În formele prelungite colestatice, în care absenţa sărurilor biliare din intestin împiedică resorbţia, în formele severe cu sinteză scăzută de factori de coagulare, eventual şi în cele în care se aplică antibioticoterapie cu efect inhibitor al sintezei bacteriene intestinale, se obişnuieşte administrarea parenterală intrave-

Scanned with OKEN Scanner

noasă a vitaminei K_1 *(Fitomenadion)*, în speranţa că prezenţa ei va putea influenţa sinteza factorilor de coagulare de către celula hepatică lezată.

Unii clinicieni elveţieni recomandă în tratamentul hepatitei virale comune comprese alcoolizate prehepatice, pentru a asigura repausul în faza iniţială şi comprimate de polivitamine, frumos prezentate, cu efect exclusiv placebo.

Tot în relaţie cu alimentaţia bolnavilor de hepatită, trebuie considerate şi măsurile indicate pentru asigurarea unei digestii şi a unui tranzit intestinal normal. Acestea sînt deseori necesare, deoarece există în hepatită o deficienţă secretorie digestivă (clorhidropeptică şi mai ales pancreatică şi intestinală) şi o hipomotilitate a tubului digestiv, consecutivă scăderii secreţiei biliare. În acest sens, se administrează *fermenţi pancreatici.* Astfel, produsul fabricat în ţara noastră *(Triferment)* conţine tripsină, lipază şi amilază ; doza este de 1—2 drajeuri la sfîrşitul fiecărei mese. Un alt produs (Festal) conţine lipază, amilază, proteaze, hemicelulază şi bilă uscată de bou. Un alt produs (Nutryzim) conţine pe lîngă fermenţi pancreatici şi extract de bilă de bou şi bromelină, o enzimă proteolitică de origine vegetală. Alt produs (Mexase) conţine printre altele şi cliochinol şi fanchinonă, antiseptice intestinale (este de observat că ultimele două nu sînt recomandate în atingeri hepatice severe).

Pentru asigurarea tranzitului, se dau laxative uşoare, de preferat amestecul de lactoză şi magnezie usta în părţi egale, 1—2 linguriţe dizolvate într-o ceaşcă cu apă ; la nevoie, se fac clisme evacuatoare (acestea erau mult utilizate în trecut în icterele prelungite, cînd se practicau în fiecare seară clisme înalte cu apă rece).

Tratamentul etiologic cu substanţe cu acţiune antivirală a stat întotdeauna în atenţia terapeuţilor, dat fiind importanţa unei asemenea medicaţii. Am amintit de *lizozim,* substanţă cu rol în apărarea naturală antibacteriană a organismului, care a dat rezultate încurajatoare unor autori italieni, infirmate însă de studii riguros efectuate după metoda dublu orb la noi în ţară. S-a încercat în tratamentul unor forme foarte grave de hepatită B (ca şi al unor hepatite cronice agresive B) administrarea de *anticorpi specifici anti-HBs,* sub formă de seruri concentrate sau imunoglobuline ; rezultatele par încurajatoare însă această imunoterapie specifică se loveşte de dificultatea obţinerii unor astfel de preparate.

În cîteva cazuri de hepatită cronică B, mai mult cu efect imunomodelant decît antiviral direct, s-a încercat cu rezultate neconcludente terapia cu *factor de transfer,* o substanţă dializabilă obţinută din leucocite sensibilizate, cu efect de stimulare a limfocitelor T. În acelaşi sens, este din ce în ce mai utilizată imunomodelarea cu *levamisol* (Decaris), antihelmintic imidazolic, în formele cronice agresive ale hepatitei B. Rezultate încurajatoare şi cu efecte antivirale asociate celor imune a adus *interferonul,* încercat în hepatita acută, în cea cronică şi la purtătorii de VHB. S-a obţinut efect supresiv asupra producerii de particule Dane cu scăderea markerilor de replicare virală (toleranţa produsului este bună, însă costul lui foarte ridicat).

În sfîrşit, de dată mai recentă şi cu rezultate foarte încurajatoare în tratamentul hepatitei virale, este *cianidanolul* (Catergen), flavonoid din grupul vitaminei P, care a fost în-

Scanned with OKEN Scanner

cercat în studii dublu orb. S-au obţinut scăderea mai rapidă a bilirubinei şi a tulburărilor digestive şi fapt remarcabil, dispariţia mai rapidă a antigenemiei HBs (la 19 din 23 cazuri tratate, faţă de 7 din 26 cazuri la lotul martor) ; aceste rezultate au fost confirmate şi de alţi cercetători. Efectul clinic este comparabil cu cel al corticoterapiei, cu avantajul dispariţiei mai rapide a AgHBs (corticoizii favorizează persistenţa AgHBs), absenţei recrudescenţelor (favorizată de corticoizi) şi a unei toleranţe bune (fără efectele adverse ale corticoizilor). Nu există încă o explicaţie asupra modului cum acţionează acest medicament asupra infecţiei cu VHB. Viitorul apropiat va confirma dacă este vorba de un pas important înainte în terapia hepatitei virale, îndeosebi a hepatitei B.

Medicaţia hepatoprotectoare nu are indicaţie în tratamentul hepatitelor acute virale, domeniul lor de aplicare fiind hepatopatiile cronice şi hepatitele toxice. În aceste cazuri, se utilizează substanţele lipotrope pe bază de metionină *(Metaspar, Mecopar forte),* colină *(Colisan),* acid aspartic *(Metaspar),* mezoinozitol *(Tonozit)* şi substanţele hepatoprotectoare propriu-zise (verificate experimental pentru acţiunea antinecrotică şi stimulatoare a regenerării hepatice) : acid orotic (Lactinium, Purinor), acidul tiazolidin-carboxilic (Heparagène), cistină-homocisteină (Reducdyn), fosfolipide cu acizi graşi esenţiali în diverse asocieri vitaminice (Essentiale, Endonal-neu), silimarină, extract dintr-o plantă (Legalon), acidul aspartic în asociere cu vitamina B_6 *(Aspatofort),* polipeptidul de extracţie *(Trofopar)* etc. Extractele hepatice, într-un timp foarte utilizate pentru presupus efect de „susţinere hepatică", au fost complet părăsite.

Ideea veche a fiziologilor despre existenţa unui factor hepatotrofic existent în sîngele portal şi care explică pierderea troficităţii în porţiunile de ficat perfuzate cu sînge sistemic (din vena renală de exemplu), în diversele experimente chirurgicale pe animale, a dus după cercetări recente la aprecierea insulinei cu acest atribut. Astfel se explică frecvenţa suferinţei hepatice la diabetici şi se speră în viitor în încercări terapeutice cu insulină perfuzată pe cale portală (nu sistemică), în diferite afecţiuni hepatice.

Pe linia susţinerii parenchimului hepatic, prin ameliorare reflexă a circulaţiei sanguine, în speranţa reluării fluxului biliar şi scăderii icterului în formele prelungite, sînt infiltraţiile paravertebrale cu novocaină 0,25—0,55—1%, 30—100 ml a splanchnicului lombar, la nivelul dorsal inferior, care dau uneori rezultate bune. În acelaşi sens, se face şi intervenţia chirurgicală Mallet-Guy (neurectomie periarterială hepatică) în forme prelungite, stabilizate, în care laparotomia este indicată şi pentru explorarea unui eventual obstacol pe căile biliare.

Corticoizii constituie încă subiect de controversă în tratamentul hepatitei acute virale. Efectele favorabile sînt scăderea evidentă a bilirubinemiei, îndepărtarea tulburărilor digestive, ameliorarea stării generale şi înlăturarea manifestărilor imunoalergice. Efectele nefavorabile sînt diminuarea instalării imunităţii specifice celulare şi umorale (cu tendinţa la persistenţa AgHBs în hepatita B), favorizarea recrudescenţei şi apariţia reacţiilor adverse. Scurtarea dozei şi modul de administrare (într-o singură priză între ora 8—10

Scanned with OKEN Scanner

dimineaţa, eventual la 48 de ore) corectează, în bună măsură, aceste efecte nefavorabile.

Corticoterapia în hepatita acută virală este privită ca o medicaţie adjuvantă cu rol patogenic şi simptomatic şi cu indicaţii limitate la : forma severă cu tulburări digestive importante, cu manifestări nervoase (care anunţă precoma hepatică) şi forma prelungită (prin colestază sau evoluţie spre hepatita cronică agresivă). Durata corticoterapiei variază în funcţie de situaţie de la cîteva zile (3—7) pînă la 2—3 săptămîni. Se începe cu doze mari : deltacortizon *(Prednison)* 1 mg/kilocorp/zi, pe cale orală, hidrocortizon hemisuccinat *(Hidrocortizon hemisuccinat)*, 5—10 mg/kilocorp/zi, intravenos în cazurile severe. Se impun măsuri pentru evitarea reacţiilor adverse : controlul tensiunii arteriale, al diabetului, al ulcerului gastroduodenal şi al unor infecţii asociate (tuberculoză etc.). În cazul prelungirii tratamentului, se recomandă : regim alimentar desodat, cu completarea zilnică cu 1—2 g clorură de potasiu (oral, în prealabil dizolvată în apă, supă sau ceai) şi administrarea de antisecretorii, antiacide şi pansamente gastrice.

În concluzie, trebuie subliniat faptul că este o greşeală frecvent întîlnită în practică aplicarea corticoterapiei de rutină ; aprecierea gradului de severitate cere experienţă clinică şi urmărire repetată (la nevoie în cursul aceleiaşi zile) a concentraţiei de protrombină. Odată instituit de necesitate, tratamentul trebuie oprit imediat ce semnele clinice şi de laborator indică intrarea bolii pe făgaşul comun al evoluţiei.

Medicaţia coleretică şi *drenajul biliar* sînt utilizate deseori în hepatita virală cu tendinţa la persistenţă a icterului, pentru efectul bun al stimulării fluxului biliar în căile intra- şi extrahepatice, cu rol de a curăţa inflamaţia şi de prevenire a stazei biliare, deci a infecţiei bacteriene sau parazitare favorizată de diskinezia biliară asociată. Se practică un fel de probă de diluţie cu ingestia rapidă a 1 000 ml apă în 1/2 oră dimineaţa pe stomacul gol, cu urmărirea diurezei pe timp de patru ore (se fac 2—3 astfel de „şocuri hidrice“ pe săptămînă). Drenajul biliar prin tubaje duodenale repetate este util, pe lîngă indicaţia de diagnostic în suspiciunea de infecţie biliară şi pentru stimularea colerezei, mai ales dacă se introduce în duoden soluţie cu sulfat de magneziu 10% sau novocaină 1% sau untdelemn sau mai bine 50—60 ml lapte călduţ (înainte de a se scoate sonda). Medicaţia coleretică este deseori indicată (vezi cap. „Infecţii hepatobiliare“ şi cap. „Farmacologie generală“).

Tratamentul formei comune cuprinde repausul, regimul alimentar, comprese alcoolizate pe ficat şi, după caz, medicaţia simptomatică pentru corectarea greţurilor, hepatalgiei, constipaţiei etc. Nu este indicată medicaţia sedativă nervoasă în faza de instalare a icterului, pentru a nu masca modificările nervoase discrete, care anunţă marea insuficienţă hepatică. În general, se face abuz cu diverse tranchilizante, ca în toate celelalte boli.

În cazul necesităţii de a se administra antiacide şi pansamente gastrice, este bine să se evite preparatele care conţin bismut, care modificînd culoarea fecalelor împiedică urmărirea culorii acestora, semn important în aprecierea evoluţiei.

Tratamentul formei prelungite necesită mai întîi precizarea factorilor care prelungesc boala : persistenţa procesului hepatitic, intervenţia unor

Scanned with OKEN Scanner

elemente de colestază (regenerare intempestivă ori inflamație celulară portobiliară, diskinezie biliară, infecții biliare etc.). Se recurge la drenaje biliare prin tubaje duodenale, la nevoie se face infiltrație lombară cu novocaină sau chiar intervenția Mallet-Guy. Se asociază tubajelor, corticoterapie cu deltacortizon *(Prednison)*, în doză de 1 mg/kilocorp/zi ; după 5 zile, aprecierea ratei de scădere a bilirubinemiei (mai mult de 50%) îndepărtează într-o măsură suspiciunea de icter mecanic prin colestază extrahepatică ; se continuă corticoterapia timp de 2—3 săptămîni, în funcție de rezultatele obținute și de evoluția ulterioară a bolii.

Tratamentul pruritului, care uneori supără în cel mai înalt grad bolnavul cu hepatită prelungită, este deseori dificil. Se încearcă loțiuni antipruriginoase cu soluții alcoolice de mentol 1% și antihistaminice hipnotice *(Romergan)*. Efect bun atît asupra pruritului, cît uneori și asupra icterului, are *colestiramina* (Cuemid), o rășină schimbătoare de ioni, care se administrează oral 6—8 g/zi și intervine prin cuplarea sărurilor biliare în complexe neabsorbabile eliminate ca atare. Unii autori recomandă în hepatitele prelungite anabolizante de sinteză nehepatotoxice : clortestosteron acetat (20—50 mg intramuscular pe zi sau la două zile), decanoat de nortestosteron *(Decanofort)*, 25 mg i.m., la 3—4 săptămîni. Indicația acestora privește și cazuri cu corticoterapie prelungită.

Tratamentul formei severe se face, de obicei, cu repaus absolut la pat, dietă hidro-zaharat-lactată, completată cu perfuzii cu glucoză, eventual vitamine din grupul B și K *(Fitomenadion)* și medicație simptomatică *(Emetiral*, Reglan, *Torecan)* împotriva vărsăturilor. Se va evita orice medicație sedativă nervoasă. Se asociază corticoterapie pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat*, 200 mg × 2 zi, la adult), timp de cîteva zile, pînă la îmbunătățirea stării generale și a testelor de coagulare.

Tratamentul hepatitei fulminante (coma hepatică) se face cît mai precoce în unități speciale de terapie intensivă. Recunoașterea timpurie a evoluției fulminante nu este întotdeauna ușoară, fenomenele precipitîndu-se uneori chiar înainte de spitalizare (bolnavul intră în comă înainte de a deveni evident icteric), astfel încît de la început trebuie stabilit diagnosticul și al formei clinice și al bolii. De asemenea, chiar în condițiile precizării diagnosticului de hepatită virală, se impune o supraveghere continuă, pentru a putea descifra micile semne neurologice și psihice care anunță precoma. În acest stadiu, se poate spera o influențare a bolii prin corticoterapie intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat)*, în doze mari. În coma instalată, corticoterapia este inutilă și chiar contraindicată după majoritatea autorilor.

Măsurile terapeutice se referă la controlul funcțiilor vitale, corectarea dereglărilor metabolice și a complicațiilor, avînd în vedere concepțiile actuale privind patogenia comei hepatice. Se speră ca menținînd funcțiile vitale, prin mijloace intensive de asistență și monitorizare, se poate aștepta la o regenerare și reluare a funcțiilor hepatice prăbușite, prin intervenții speciale menite să îndepărteze starea de intoxicație generală și cerebrală.

Se controlează și se corectează la nevoie și pe măsura posibilităților

Scanned with OKEN Scanner

terapeutice : dezechilibrul hidroelectrolitic şi acido-bazic, aportul energetic şi caloric, funcţiile respiratorii, cardiovasculare şi renale, manifestările hemoragice, tulburările de coagulare, suprainfecţiile bacteriene etc. Un loc deosebit îl ocupă recunoaşterea şi îndepărtarea factorilor precipitanţi ai comei, care intervin şi în hepatita acută (desigur în măsură mai mică decît în encefalopatia portală) : hemoragia gastrointestinală, diureticele, sedativele şi analgezicele etc.

Controlul şi combaterea hiperamoniemiei se fac prin diminuarea producţiei intestinale de amoniac şi aceasta se realizează prin oprirea aportului oral de proteine, curăţirea colonului prin clisme înalte evacuatoare şi oprirea dezvoltării florei proteolitice prin administrare orală de neomicină *(Negamicin)* 4 g/zi, în patru prize, la adult. De asemenea, se încearcă popularea intestinului cu culturi de *Lactobacillus acidophilus* sau *Lactobacillus bifidus* pentru înlocuirea florei amonioformatoare. Cu acelaşi scop, se administrează oral 80—120 ml/zi, soluţie de 5% de *lactuloză,* dizaharid sintetic neabsorbabil, care produce în colon diaree de fermentaţie cu pH acid, ceea ce duce la eliminarea amoniului intestinal, poate şi la atragerea amoniului din sînge de către pH-ul acid al colonului. În ultimul timp, se recomandă în loc de lactuloză, scumpă şi greu de suportat, *sorbitol* 50%, 50 ml pe cale orală, la 3—4 ore, pînă ce scaunele devin diareice şi în număr de trei pe zi.

Pentru scăderea amoniemiei, se administrează în perfuzie lentă intravenoasă soluţii care conţin *arginină* şi *sorbitol (Arginină-sorbitol,* flacon de 250 ml), sau *arginină* şi *acid malic* (Rocmaline-désodée) sau *alfacetoglutarat de ornitină* (Ornicetil), sub formă de pulbere liofilizată, care se dizolvă în soluţie salină sau glucozată izotonă şi se administrează în perfuzie i.v., 20—50 g în 150—1 500 ml solvent pe 24 de ore. În acelaşi scop, se administrează o soluţie conţinînd *glutamat de Na, de K şi de Ca (Multiglutin),* 5—10—20 fiole de 10 ml/zi în injecţii sau în perfuzii intravenoase cu glucoză, o soluţie conţinînd *aspartat de Na* şi *vitamina* B_6 *(Aspatofort),* 2 fiole în perfuzie lentă în 300 ml glucoză izotonică.

Sedarea bolnavilor cu agitaţie psihomotorie se face cu sedative mai puţin hepatotoxice *(Diazepam, Bromhidrat de scopolamină, Fenobarbital).*

Corticoizii se aplică în perfuzie intravenoasă şi în doze mari numai în stadiile incipiente ale hepatitei virale fulminante *(Hidrocortizon hemisuccinat,* 600—800 mg/zi, la adult).

Procedeele speciale, menite să epureze sîngele de toxinele acumulate prin prăbuşirea funcţiei hepatice, sînt costisitoare, necesită o dotare tehnică corespunzătoare şi au dat rezultate variabile, mai optimiste la începutul aplicării, mai rezervate odată cu acumularea unui număr mai semnificativ de cazuri. Se vor aminti numai : exsanguinotransfuzia, plasmafereza, hemoperfuzia extracorporeală (pe coloană de răşină macroreticulară schimbătoare de ioni, ori pe coloană de cărbune activ acoperit cu o membrană de acril-hidrogel), hemoperfuzia pe ficat izolat de animal, circulaţia încrucişată, „spălarea totală a organismului" şi transplantul de ficat.

Încercările de imunoterapie specifică anti-HBs au fost amintite. Încercări de tratament cu levodopa au fost stimulate de o concepţie patogenică asupra falşilor transmiţători, care înlocuiesc în coma hepatică neu-

Scanned with OKEN Scanner

rotransmiţătorii normali (dopamină, noradrenalină) şi caută normalizarea transmisiei sinaptice. Terapia enzimatică după metoda Thölen, cu coenzima A, acid alfalipocaic, nicotinadenindinucleotid şi cocarboxilază în perfuzii intravenoase în soluţii saline sau glucozate nu şi-a făcut dovada eficacităţii.

Slaba eficienţă a terapiei actuale a comei hepatice cu numeroase încercări şi aspecte controversate reflectă insuficienta cunoaştere a mecanismelor complexe patogenice ale hepatitei virale fulminante (M. Voiculescu).

Profilaxie. În introducerea acestui capitol, a fost amintită profilaxia. Este, de fapt, domeniul cel mai important, de la care se aşteaptă cel mai mult în viitorul apropiat.

Măsurile g e n e r a l e de profilaxie sînt diferite pentru hepatita virală A, infecţie cu transmitere digestivă, şi pentru hepatita virală B, infecţie cu multiple posibilităţi de transmitere. Se impun măsuri speciale de combatere a hepatitelor posttransfuzionale, de depistare şi de urmărire a purtătorilor de AgHBs (problemă nerezolvată, cu multe aspecte discutabile), de realizare a unor programe de profilaxie, adaptate unităţilor medicale cu risc crescut etc.

Profilaxia s p e c i f i c ă se face în *hepatita A* prin imunizare pasivă cu *imunoglobuline standard (Gammaglobulină)* 0,1—0,3 ml/kilocorp. Este indicată la contacţii cu risc crescut în cazuri individuale sau grupuri, care se deplasează în teritorii cu endemie crescută ori cu condiţii precare de igienă şi sanitaţie. Încercările de profilaxie în masă nu au dat rezultatele scontate.

În *hepatita B,* imunizarea pasivă cu *imunoglobuline standard (Gammaglobulină),* în lipsa celor specifice (greu de obţinut) este ineficace în prevenirea hepatitei posttransfuzionale, însă poate fi utilă în prevenirea îmbolnăvirii prin contact sau accidente profesionale (înţepături, aspiraţie de sînge etc.), situaţii în care infecţia se face cu o cantitate mult mai mică de virus hepatitic B, decît în cazul transfuziei. Eficienţa imunoglobulinelor standard *(Gamma-globulină),* în aceste cazuri, se explică prin prezenţa în titru tot mai înalt a anticorpilor faţă de virusul hepatitic B, în urma răspîndirii crescute a infecţiei în populaţie.

S-au făcut încercări de imunizare activă cu un *vaccin,* conţinînd cantitate mare de particule de AgHBs, aplicat cu succes la animale şi în mici colective umane, cu mare risc de îmbolnăvire. Cu toate criticile aduse acestui vaccin, de altfel susceptibil de perfecţionare, nu trebuie neglijat acest pas important înainte, pe calea prevenirii unor boli cu atîtea necunoscute în terapie şi în evoluţia viitoare, cum sînt infecţiile cu virusul hepatitic B.

Bibliografie

BLUM A. L. şi colab. — *Lancet,* 1977, 1, 153.

BOCĂRNEA C. şi colab. — *Antibiot. Chemioter.,* 1970, *20,* 86.

CEPĂNARU R., CEPĂNARU S. — Consf. „Dispensarizarea în hepatita virală", U.S.S.M., Filiala Braşov, 7.VII.1975.

CHALMERS T. C. şi colab. — *J. clin. Invest.,* 1955, *34,* 1 163.

DEDIU ŞT. — Hepatite acute icterigene, Edit. medicală, Bucureşti, 1968.

FODOR O. şi colab. — *Rev. int. Hépat.,* 1959, *2,* 211.

GREENBERG GH. şi colab. — *New. Engl. J. Med.,* 1976, *296,* 517.

HAEMMERLI, P. V. — *Schweiz. med. Vschr.,* 1964, *94,* 504.

Scanned with OKEN Scanner

HILLEMAN M. R. şi colab. — *Amer J. med. Sci.*, 1975, *270*, 401.
IONESCU TR. şi colab. — *Viaţa med.*, 1975, *3*, 2.
MAUPAS P. şi colab. — *Lancet*, 1976, *I*, 1 367.
MAUPAS P. şi colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1977, *6*, 27.
MORGAN Y. M. şi colab. — *New Engl., J. Med.*, 1977, *296*, 793.
PĂUN L. — Insuficienţa hepatică acută, Edit. medicală, Bucureşti, 1975.
REDECKER A. şi colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1975, *293*, 1 055.
SHERLOK SHEILA — Disease or the Liver and Biliary System, Blackwell, Scientific, Publ. Oxford, 1965.
SIEDE W. — *Münch. med. Wschr.*, 1968, *36*, 2 022.
SZMUNESS W. şi colab. — *New Engl. J. Med.*, 1974, *209*, 701.
TONG J. M. şi colab. — *New. Engl., J. Med.*, 1976, *295*, 209.
VOICULESCU M. şi colab. — *Rev. int. Hépat.*, 1969, *4*, 205.
VOICULESCU M. şi colab. — *Viaţa med.*, 1973, *21*, 971.
VOICULESCU M. şi colab. — *Med. interna (Buc.)*, 1973, *21*, 981.
VOICULESCU M. şi colab. — *Viaţa med.*, 1975, *3*, 4,
VOICULESCU M. — Hepatita virală, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
WILLIAMS R. — *Practitioner*, 1978, *221*, 523.
ZUCKERMAN A. J. — *Lancet*, 1976, *I*, 1 396.

Infecţii acute digestive
(Generalităţi)

Infecţii polietiologice, cu localizare, patogenie şi caractere epidemiologice diferite, infecţiile acute digestive se situează ca frecvenţă după infecţiile respiratorii.

Nu au fost prezentate în capitolul infecţiilor cu spectru plurietiologic, deoarece tabloul clinic şi tratamentul le apropie pe cele polietiologice (enterocolitele acute infecţioase) de unele entităţi bine definite epidemiologic şi etiologic (dizenterie, holeră etc.).

Infecţiile acute digestive se pot cantona în diferite porţiuni de-a lungul tubului digestiv, pe primul plan ca frecvenţă fiind enterocolitele acute localizate la nivelul intestinului ; localizarea în sens transversal se poate face la nivelul lumenului intestinal, epiteliului şi mucoasei, sau — depăşind mucoasa — infecţia se poate extinde la formaţiile limfoide din peretele intestinal şi poate disemina pe calea vaselor limfatice.

În mod normal, tubul digestiv se apără de infecţii prin : bariera gastrică acidă, mijloace umorale specifice (imunoglobuline secretorii) şi nespecifice (lizozim), tranzitul intestinal continuu şi prezenţa unei flore saprofite, bine definită cantitativ şi calitativ, care se opune colonizării cu alte microorganisme, fiind necesară o cantitate mare de germeni sau (şi) o deprimare a florei proprii determinate de antibiotice.

Importanţa infecţiilor digestive decurge din frecvenţa mare, uneori cu implicaţii epidemiologice deosebite, ca în holeră, şi din evoluţia severă pe care o pot avea la sugar şi la copilul mic, mai rar la alte vîrste, prin antrenarea unor grave dezechilibre hidroelectrolitice, care necesită o promptă intervenţie terapeutică.

Etiologia este foarte diferită, cuprinzînd în primul rînd bacterii (bacili gramnegativi : salmonele, shigele, vibrioni holerici, unele specii de colibacili etc., în general orice bacterie dezvoltată în cantitate mare în alimente), dar şi virusuri (orbivirusuri, coronavirusuri etc.), ca şi fungi şi variaţi paraziţi (protozoare şi viermi intestinali).

Clasificarea infecţiilor acute ale intestinului se poate face luînd în

Scanned with OKEN Scanner

considerare criterii diferite, uneori asociate : clinic, epidemiologic, etiologic şi patogenic. Bine conturate epidemiologic, clinic, patogenic şi etiologic sînt : febra tifoidă şi paratifoidele, dizenteria bacteriană şi holera. Cu o patogenie apropiată holerei este enterita produsă de specii enterotoxigene de colibacil. Transmise odată cu alimentele, în care s-au dezvoltat toxinele, dar cu etiologie variată, sînt intoxicaţiile şi toxiinfecţiile alimentare. Diareele acute infecţioase care survin sporadic, uneori în izbucniri epidemice la copilul mic, la turişti sau la alte persoane, în afara unor condiţii distincte, ca cele amintite mai sus, alcătuiesc grupul controversat ca denumire şi eterogen ca etiologie al enterocolitelor acute infecţioase. Agenţi patogeni bacterieni sau virali, de cele mai multe ori greu de evidenţiat, produc aceste îmbolnăviri digestive, etichetate deocamdată sub numele anatomoclinic de *enterocolită acută.*

Tabloul clinic aproape nelipsit al infecţiilor acute intestinale cuprinde diareea acută (uneori cu modificări caracteristice ale fecalelor, ca în dizenterie, holeră etc.) şi durerile colicative abdominale, la care se adaugă, cu frecvenţă diferită, febra, starea toxică şi tulburările hidroelectrolitice. Diagnosticul se completează cu datele epidemiologice şi cu cele paraclinice (rectoscopia) şi de laborator (izolarea agentului patogen şi a toxinelor lui din scaun, din vărsături şi din aliment, din sînge, din urină etc. şi urmărirea apariţiei şi creşterii titrului de anticorpi).

Tratamentul şi profilaxia vor fi prezentate în continuare în corelaţie cu cîteva date de etiologie, epidemiologie şi clinică, pe principalele boli din acest grup : febra tifoidă şi paratifoidele, toxiinfecţiile alimentare, dizenteria bacteriană, enterocolitele acute infecţioase şi holera.

Febra tifoidă şi paratifoidele

Febra tifoidă este o boală transmisibilă de declarare obligatorie (nominală) şi de internare obligatorie, specifică omului, produsă de *Salmonella typhi,* caracterizată prin evoluţia ciclică a unei infecţii sistemice cu punct de plecare intestinal.

Febrele paratifoide sînt ceva mai uşoare şi sînt determinate de *Salmonella paratyphi* A şi *Salmonella paratyphi* B, mai rar şi de alte salmonele.

Importanţa tifoidei a scăzut mult faţă de trecut, odată cu incidenţa ei, şi aceasta datorată îmbunătăţirii condiţiilor de sanitaţie (aprovizionare cu apă, eliminarea reziduurilor, educaţie sanitară etc.), şi introducerii chimioterapiei. Persistenţa stării de purtător cronic şi posibilitatea defecţiunilor de igienă în unele condiţii (inundaţii, aglomerări, şantiere improvizate etc.) fac posibilă apariţia unor epidemii de febră tifoidă, ceea ce impune continuarea măsurilor de supraveghere epidemiologică şi necesitatea recunoaşterii bolii pentru un tratament precoce. Tabloul clinic, mult mai şters în prezent decît era descris în tratatele vechi, şi cu evoluţie atipică, face diagnosticul mai dificil ; la întîrzierea diagnosticului contribuie în mare măsură şi faptul că medicii o văd mult mai rar sau deloc şi deci nu se gîndesc la febră tifoidă în faţa unei boli febrile, care depăşeşte 4—5 zile şi nu permite o precizare de diagnostic.

Etiologie şi epidemiologie. Bacilul tific este una din cele peste 1 400 de salmonele cunoscute pînă în

Scanned with OKEN Scanner

prezent, avînd ca și acestea morfologia unui bacil mobil, gramnegativ, rezistență destul de mare în mediul extern, structura antigenică cu un antigen somatic (O), unul flagelar (H), uneori un al treilea de virulență (Vi). Structura antigenică îl situează în grupa D și îi este caracteristică ; de asemenea, îi este particulară patogenitatea exclusivă pentru om, în condiții naturale (se știe că toate celelalte salmonele sînt răspîndite la animale, de la care unele pot trece și la om).

Izvorul de infecție este alcătuit de omul bolnav și de diferitele categorii de purtători, cei cronici avînd rolul epidemiologic cel mai important. Boala se transmite pe *cale digestivă,* prin contact direct cu produsele patologice ale bolnavului ori ale eliminatorului cronic, și prin contact indirect (apă și alimente contaminate — lapte, moluște, fructe, zarzavaturi etc. —, muște, mîini murdare, obiecte, lenjerie etc.). După ingestia unei doze de aproximativ 1 000 de germeni, persoanele susceptibile (neimunizate prin boală sau prin vaccinare sau ocult) fac boala după o *incubație* variabilă de 7—14—21 de zile, în funcție de cantitatea de germeni și de starea mecanismelor de apărare antiinfecțioasă.

Tabloul clinic. Este dominat de fenomene generale : *febră, stare tifică, cefalee, adinamie ;* la acestea, se asociază *splenomegalia,* tulburările digestive destul de șterse (scaune diareice, omogene, verzi, ca „zeama de mazăre" sau chiar constipație ; jenă și borborisme în zona ileocecală), *petele lenticulare* caracteristice, bradicardia relativă, angina Duguet (rară, dar patognomonică).

Pentru *diagnostic* sînt utile examenele nespecifice de laborator (leucopenie, neutropenie și aneozinofilie, VSH moderat crescută) și obligatorii cele specifice privind izolarea bacilului tific (hemocultură, coprocultură, eventual medulocultură, urocultură, bilicultură) și creșterea titrului anticorpilor aglutinanți în sînge (reacția Widal).

Evoluția bolii netratate durează cîteva săptămîni, cu posibilitatea apariției unor *complicații,* ca : recăderea (10% înainte de antibiotice, 20% după introducerea lor în terapeutică ; creșterea este explicată prin interferența imunității specifice) ; hemoragia intestinală (5—10%) ; perforația intestinului la nivelul plăcilor Payer inflamate (2—3%), urmată de peritonită ; miocardita ; flebite ; angiocolecistită, pielonefrită, complicații neurologice etc. Odată cu instituirea chimioterapiei, febra scade în 3—4 zile, se evită complicațiile de temut, dar este favorizată recăderea, care este însă influențată favorabil de reluarea tratamentului. Mortalitatea a scăzut de la 10—15%, cît era în deceniile trecute, la sub 1% în prezent, în funcție de precocitatea aplicării tratamentului.

Tratament. *Repausul* este indicat să se facă la pat, în condiții de izolare, impuse de contagiozitatea bolii. Evitarea oricăror eforturi este obligatorie, dat fiind leziunile intestinale, care se pot complica prin efort (hemoragie, perforație) și posibilitatea unei afectări tifice a miocardului, în special din săptămîna a 2-a de boală. Odată cu defervescența, se începe mobilizarea ușoară în cameră, pentru evitarea tulburărilor circulatorii și a flebitei. Izolarea în spital se prelungește 21 de zile în afebrilitate, în care timp se fac trei controale pentru depistarea stării de purtător convalescent, prin coproculturi și uroculturi.

Scanned with OKEN Scanner

Măsurile igieno-dietetice au mare importanţă în evitarea diseminării infecţiei în jur şi a complicaţiilor intestinale. Se asigură o igienă individuală riguroasă, asistată (dat fiind starea bolnavului) şi aplicată de mai multe ori pe zi. Printr-o igienă corectă a cavităţii bucale, cu asigurarea unui flux salivar, aplicaţii de glicerină boraxată, eventual cu nistatină *(Stamicin)* şi clătiri cu ceai de muşeţel, se previn complicaţiile septice altădată frecvente (stomatite, parotidite septice etc.). Frecţiile alcoolice şi întreţinerea curăţeniei rufăriei de pat evită instalarea escarelor de decubit în formele severe, tardiv diagnosticate. Igiena regiunii anale trebuie să ţină seama de contagiozitatea materiilor fecale. Dezinfecţia continuă a rufăriei, a obiectelor utilizate, a excretelor etc., se face cu cloramină sau fenol 2%.

Dieta tificului este adaptată la perioada bolii şi ţine seama de ziua de boală în care s-a început tratamentul, în sensul stadiului lezional intestinal. În perioada febrilă, dieta este hidro-zaharată-lactată-făinoasă. Trebuie să se asigure o cantitate suficientă de lichide (1,5—2 l/zi) şi de calorii (2 000—2 500/zi). Se evită alimentele prea dulci, care excită peristaltismul şi cele cu reziduu celulozic iritante pentru intestin. Odată cu intrarea în convalescenţă, se completează caloriile şi se diversifică dieta cu carne preparată dietetic. În unele cazuri, este nevoie de completarea alimentaţiei prin perfuzii cu glucoză izotonică, soluţie fiziologică şi vitamine. În special, sînt dificultăţi în alimentarea bolnavului, care are frecvente scaune diareice şi (sau) intoleranţă pentru lapte, aliment de bază în hrănirea bolnavului.

Medicaţia antibacteriană reprezintă o realizare remarcabilă, care a reuşit să transforme o boală grea, prelungită („lingoare" numită popular) şi cu complicaţii severe, într-o boală febrilă cu o durată de cîteva zile, perfect suportată şi fără să ameninţe viaţa (deşi au sporit la dublu recăderile). Condiţia succesului este aplicarea precoce, înainte de constituirea leziunilor intestinale. Chiar aplicată tardiv, chimioterapia influenţează rapid febra, însă trebuie luate măsuri pentru evitarea complicaţiilor posibile la nivelul leziunilor deja constituite.

Este bine să amintim că pentru prima dată în lume s-a aplicat chimioterapia în febra tifoidă la noi în ţară, în 1947 de către M. Balş, care a utilizat *nitrofurazona,* cu succese remarcabile, însă grevate de reacţii adverse supărătoare.

Introdusă în terapeutică din 1948, cloromicetina (antibiotic obţinut extractiv), apoi cloramfenicolul (obţinut prin sinteză chimică) s-a impus ca chimioterapic de elecţie ; şi în prezent, cînd există mai multe substanţe antibacteriene active faţă de bacilul tific şi cînd s-au adunat observaţii despre tulpini rezistente, cloramfenicolul rămîne primă indicaţie în tratamentul etiologic al febrei tifoide şi aceasta graţie bunei concentrări în sistemul limfatic intestinal.

Cloramfenicolul se administrează de preferat pe cale orală *(Cloramfenicol)* în doză de 50 mg/kilocorp/zi, ceea ce reprezintă 3 g/zi, la adult, în patru prize. Se începe în prima zi cu o doză mai mică (1/2 din doză), pentru evitarea unei masive eliberări de endotoxină tifică în cadrul unei reacţii severe de tip Herxheimer ; doza se creşte la doza normală în 2—3 zile (2,5 şi 3 g/zi). Durata tratamentului este decisă de răspunsul prin defervescenţă ; se continuă în afebrilitate încă 3—5 zile, ceea ce în

Scanned with OKEN Scanner

general însumează 10 zile de tratament cu 25—30 g, la adult. În caz de intoleranță gastrică, se poate recurge pentru cîteva zile la administrare intramusculară sau intravenoasă *(Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu,* 25—50 mg/kilocorp/zi), apoi se reia tratamentul oral. Pentru evitarea recăderilor, s-a încercat reluarea cloramfenicolului pentru încă 7 zile din ziua a 10-a de afebrilitate, adică în perioada cînd încep să apară recăderile ; neajunsul acestui tratament „în fereastră", în ciuda unor rezultate bune obținute de unii autori, este pericolul medulotoxic crescut (rar, dar foarte sever) al cloramfenicolului, atunci cînd se administrează în mod repetat.

În cazul persistenței febrei, după 4—5 zile de tratament cu cloramfenicol, se poate bănui rezistență la cloramfenicol (fenomen încă rar la noi, circa 5% din tulpinile de tific izolate, însă în creștere, produs prin transmiterea plasmidială a rezistenței în cadrul florei intestinale). În acest caz, se recurge — în așteptarea rezultatului antibiogramei — la *ampicilină* sau la *cotrimoxazol* sau la asocierea acestora în cazurile severe.

Ampicilina (Ampicilină) se administrează oral sau parenteral în doză de 80—100 mg/kilocorp/zi, în patru prize. Rezultatele sînt bune, însă inferioare celor obținute cu cloramfenicol. Concentrarea superioară biliară a ampicilinei a făcut pe unii autori să recomande asocierea ei la tratamentul cu cloramfenicol în ultimele 5—7 zile, în speranța prevenirii stării de purtător.

Cotrimoxazolul (Septrin, Biseptol) se administrează timp de 2 săptămîni în doză de IV—VI comprimate * pe zi, la adult, în două (trei) prize, rezultatele fiind similare celor obținute cu ampicilină.

Medicația simptomatică urmărește combaterea cefaleei *(Antinevralgic, Algocalmin),* a febrei *(Aminofenazonă).*

Tratamentul complicațiilor. În caz de *recădere,* care survine de obicei între a 10-a și a 12-a zi de afebrilitate, se reia tratamentul antimicrobian aplicat inițial, care rămîne activ, recăderea nefiind determinată de dobîndirea rezistenței la chimioterapicul utilizat.

În formele severe, cu fenomene *hipertoxice,* encefalitice sau cu reacție Herxheimer, survenită prin instituirea intempestivă a antibioticoterapiei, se recurge cu succes la corticoterapie pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat),* mai rar pe cale orală *(Prednison),* pe durată scurtă, în dozele obișnuite în asemenea situații.

În *hemoragia intestinală* (recunoscută pe baza semnelor clinice de anemie instalată acut, apoi prin modificările scaunului), se recurge la supravegherea permanentă, dietă restrînsă la lichide reci în cantități mici, repetate, completată cu perfuzii cu glucoză, repaus absolut la pat, eventual perfuzii cu sînge. Se obișnuiește să se administreze și medicația hemostatică generală *(Adrenostazin, Venostat,* Dicynone) și local *(Trombină uscată sterilă,* dizolvată în soluție fiziologică și administrată oral în doze fracționate).

În *perforația intestinală,* urmată de peritonită (care se poate manifesta destul de șters în cadrul stării tifice, bolnavul trebuind să fie urmărit cu multă atenție, oră de oră, clinic și prin leucogramă), tratamentul este conservator, adăugînd la cloramfenicol și doze mari de gentamicină și lin-

* Un comprimat pentru adulți conține 400 mg sulfametoxazol și 80 mg trimetoprim.

Scanned with OKEN Scanner

comicină. Se fac aspiraţii gastrice şi se tratează starea de şoc. Dacă tratamentul medical nu dă rezultat, se recurge la laparotomie, cu exteriorizarea şi umectarea ansei perforate şi drenaj peritoneal, evitîndu-se intervenţiile şocante (rezecţie de ansă) sau chiar sutura cu înfundare, care poate ceda la extinderea exulceraţiei din vecinătate.

În *flebită*, în *miocardită* ori în *alte complicaţii* se intervine cu medicaţia corespunzătoare.

Convalescenţa bolnavului după tifoidă este lungă. În acest timp, se impune evitarea eforturilor fizice şi a abuzurilor alimentare pentru încă 2—3 săptămîni de la externare, cu asigurarea însă a unei alimentaţii bogate caloric şi diversificată pentru refacerea pierderii ponderale, de obicei, prezentă în cursul bolii. Intervenţiile clinice şi de laborator caută să deceleze şi unele infecţii reziduale, care însoţesc de obicei starea de purtător biliară sau urinară.

Tratamentul purtătorilor cronici de bacil tific este dificil şi nu întotdeauna duce la sterilizare (controlul pentru a o confirma trebuie repetat cu zeci de coproculturi, biliculturi, pe timp de 2 ani şi cu urmărirea titrului aglutininelor Vi). S-au încercat metode biologice (vaccinoterapie, fagoterapie), chirurgicale (colecistectomie) şi chimioterapice. Se utilizează tratament prelungit cu *ampicilină (Ampicilină)* 6 g/zi, la început intravenos apoi oral, timp de 1 chiar 3 luni. S-a mai încercat *penicilina G* în doze mari, 15 000 000—20 000 000 U.I./zi, intravenos apoi intramuscular, asociată cu probenecid. Cu mai multe şanse de reuşită, după unele statistici, însă pe cazuri puţine, s-a utilizat *cotrimoxazolul* (Septrin, Biseptol), timp de 3 luni. Uneori, se impune colecistectomia ca mijloc chirurgical asociat de asanarea infecţiei reziduale.

Profilaxie: supravegherea epidemiologică a teritoriului (care se referă la controlul aprovizionării cu apă potabilă, al modului cum se îndepărtează reziduurile, protecţia alimentelor, combaterea muştelor etc.), controlul bacteriologic periodic al personalului din instalaţiile centrale de apă, sector alimentar, secţii de copii etc. şi urmărirea purtătorilor cronici cunoscuţi. Educaţia sanitară este o armă foarte eficientă.

Profilaxia specifică prin *vaccinare antitifoidică* este limitată numai la persoanele cu risc crescut (calamităţi naturale, şantiere cu condiţii precare de igienă, deplasare în zone cu endemie mare etc.). Fără să asigure o protecţie certă şi durabilă ca imunitatea naturală după boală, vaccinarea oferă o protecţie în 70—80% din cazuri, iar în cazul îmbolnăvirii, evoluţia bolii este de obicei mai uşoară.

Toxiinfecţii alimentare

Etiopatogenie. Epidemiologie. Survin sporadic sau în izbucniri epidemice, în urma consumării unor alimente contaminate masiv cu diverşi germeni şi toxinele acestora, caracterizate clinic prin vărsături, colici abdominale şi diaree, asociate cu stare toxică şi, uneori, cu dezechilibre hidroelectrolitice. Alimentul, ca vehicul al contaminării şi multiplicării bacteriene, este caracterul definitoriu al acestor diaree infecţioase, în care rolul decisiv îl poate avea: *toxina* de origine bacteriană (intoxicaţia stafilococică şi botulismul), *germenii şi toxinele* elaborate în aliment (toxiinfecţiile cu salmonele: *S. typhi murium, S. pana-*

Scanned with OKEN Scanner

ma, S. enteritidis, S. cholerae suis, S. bovis morbificans, S. anatum, S. heidelberg, S. agona etc.) sau numai *germenii* care, deşi cu patogenitate redusă pentru intestin, se multiplică în *cantitate masivă,* peste 10^6 germeni pe gram, deseori cu modificări consecutive organoleptice ale alimentului (toxiinfecţii cu : specii de *Bacillus, Clostridium perfringens, Pseudomonas, Streptococcus, Vibrio parahaemoliticus* etc.). Alimentul poate vehicula şi germeni care, indiferent de cantitate, deci fără să fie nevoie de multiplicare în acest vehicul, odată pătrunşi în tubul digestiv, produc boala după o incubaţie necesară pentru multiplicarea lor *in vivo ;* astfel de infecţii digestive (febra tifoidă, dizenteria, colienterita, holera, enterita stafilococică postantibiotice, enterocolitele virale şi parazitare etc.) se transmit şi altfel decît prin alimente (mîini murdare duse la gură, diverse obiecte, muşte etc.) şi nu intră în entitatea epidemiologică a toxiinfecţiilor alimentare.

Importanţa toxiinfecţiilor alimentare rezultă din incidenţa mare, mai ales în izbucniri epidemice, care apar mai frecvent în condiţiile dezvoltării alimentaţiei publice (cu nerespectarea măsurilor de igienă alimentară) şi din evoluţia severă, posibil letală, a cazurilor cu mari dezechilibre hidroelectrolitice. Toxiinfecţiile alimentare sînt boli de declarare obligatorie, dar numeric, pe dări de seamă periodice.

Salmonelele care produc toxiinfecţiile alimentare (salmoneloze minore) sînt foarte răspîndite în natură în cadrul unui circuit complex în care sînt implicate animalele (porci, vite, oi, capre, animale domestice, păsări, rozătoare peridomestice, animale cu sînge rece, îndeosebi în grădini zoologice, peşti etc.) şi omul, către care converg alimentele provenite din animalele deja infectate : carne de la vite tăiate de necesitate (după efort, survine o bacteriemie de origine intestinală) ; ouă, mai ales de raţă, contaminate în cloacă sau îndată după depunerea pe jos, alături de excremente ; lapte, provenit de la vaci cu mastită stafilococică ; peşti afumaţi, crustacee, moluşte şi broaşte (insuficient prelucrate termic etc.) ; alimente preparate (mezeluri, creme de ou, frişcă etc.), contaminate secundar (prin accesul rozătoarelor, al mîinilor murdare, al muştelor etc.) şi incorect conservate (ceea ce permite multiplicarea germenilor). S-au descris epidemii şi prin consum de alimente de origine vegetală (salată de cartofi, colivă etc.) şi, excepţional, după ingestie de preparate medicamentoase realizate din extracte glandulare (tiroidă, pancreas, ficat etc.).

Diagnostic. Toxiinfecţiile alimentare sînt uşor de diagnosticat, în cazul unui focar epidemic ; mai dificil în cazurile sporadice. Manifestările clinice cu vărsături alimentare, scaune diareice frecvente, abundente, apoase, colici intestinale, febră, stare toxică, deshidratare şi tulburări electrolitice (în funcţie de natura pierderilor) sînt revelatoare pentru diagnostic, într-un context epidemic. Culturile efectuate din alimentul incriminat (consumat cu 2 pînă la 36 de ore înainte de debut), din lichidul de vărsătură şi din scaun, permit *izolarea agentului patogen.* Cînd acesta este o salmonelă sau un stafilococ enterotoxigen, valoarea examenului bacteriologic este neîndoielnică ; în cazul unor germeni patogeni (Bacillus cereus, Pseudomonas, streptococ etc.), este necesară o apreciere cantitativă, în special în aliment.

Tratament. Indiferent de etiologie, tratamentul toxiinfecţiei alimentare

Scanned with OKEN Scanner

este același, adică măsuri dietetice, medicație simptomatică și mai ales, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice, care în cazuri grave pot fi omorîtoare. Terapia antibiotică este inutilă, deoarece nu se produce o colonizare persistentă a intestinului cu germenii cauzali, care dispar destul de repede din flora intestinală saprofită. Sînt numeroase studiile care arată că un tratament antibacterian nu numai că nu aduce nici un beneficiu, dar chiar produce dismicrobisme și dereglări în plus. Antibioticele sînt indicate numai în salmonelozele care încep ca o enterocolită acută și au tendință la diseminare, indicată prin persistența febrei, după ameliorarea tulburărilor de tranzit.

Dieta se asociază repausului la pat și constă din ceaiuri ușor îndulcite, supă de zarzavat sărată strecurată, zeamă de orez, sucuri citrice, apă și sifon, administrate în cantități mici și repetate, în prima zi de boală. Deseori, este necesar să se recurgă la administrare intravenoasă de soluții (soluții glucozate, soluție salină fiziologică, soluție Ringer), din cauza intoleranței gastrice. Cantitatea și natura soluțiilor se stabilește în raport cu gradul de deshidratare și cu cantitatea pierderilor prin vărsături și diaree. Regimul alimentar se îmbogățește, îndată după oprirea tulburărilor de tranzit, cu brînză și iaurt, făinoase și carne fiartă, evitîndu-se pentru cîteva zile iritantele cu reziduu celulozic și excitantele peristaltismului (lapte, dulciuri, fructe, legume, verdețuri).

La sugari și la copiii mici, alimentația se face conform prescripțiilor dietetice pediatrice, respectîndu-se o perioadă inițială de cruțare digestivă, în care se asigură hidratarea conform greutății și stării de deshidratare (administrare perorală continuă de soluție cu glucoză și electroliți : „Gesol“ după metoda stabilită în Clinica de boli infecțioase—Pediatrie din Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina). În perioada respectivă de tranziție și de reluare a alimentației se respectă indicațiile conform vîrstei, greutății și modului anterior de alimentare, cu deosebită grijă pentru a se evita tulburările secundare de nutriție.

Medicația simptomatică se adresează grețurilor și vărsăturilor *(Emetiral,* Reglan, *Torecan,* Plegomazin) și durerilor colicative intestinale, care se tratează cu antispastice (tinctură de belladonă, *Bergonal, Fobenal, Lizadon, Scobutil* sau *Scobutil compus).* Aplicațiile de comprese abdominale cu apă alcoolizată și căldură locală ajută, de asemenea, la înlăturarea durerilor spastice.

Antisepticele intestinale sînt substanțe chimice cu structură oxichinoleinică sau oxichinaldinică cu clor, iod sau brom, care administrate peroral nu se absorb și acționează antibacterian, antifungic și antiparazitar în sensul diminuării florei intestinale și echilibrării ei prin inhibare selectivă a speciilor dezvoltate în exces (așa-numita acțiune eubiotică). Produse utilizate în țara noastră : iodclorhidroxichinoleina sau cliochinolul *(Cifoform),* dicloroxichinaldina sau clorchinaldolul *(Saprosan,* drajeuri de 100 mg și microtablete de 10 mg pentru uz pediatric), asocierea cliochinol (200 mg) + fanchinonă (20 mg) + oxifenoniu (2 mg) în același preparat *(Mexaform),* sub formă de comprimate ; asocierea cliochinol + fanchinonă (Mexaform P) sub formă de suspensie apoasă pentr uz pediatric ; asocierea cliochinol + fermenți pancreatici + bromelină + acid dehidrocolic în același preparat (Me-

Scanned with OKEN Scanner

xase) ; asocierea dibromhidroxichinoleină (200 mg) + dibrombenziloxichinoleină (40 mg) în acelaşi preparat (Intestopan), sub formă de capsule.

În tratamentul toxiinfecţiilor alimentare, ca şi al altor enterocolite acute, se administrează cîteva zile dicloroxichinaldina *(Saprosan)* 0,4—1,2 g/zi, adică 4—12 drajeuri/zi, repartizate în 4 prize la adult, sau 10 mg/kilocorp/zi, la copil. Acest preparat *(Saprosan)* este de preferat cliochinolului *(Cifoform)*, fiind mai ieftin şi lipsit de reacţii adverse, antrenate de prezenţa iodului din molecula acestuia. Totuşi, şi cliochinolul *(Cifoform)* este perfect tolerat în tratamente scurte la persoane care nu sînt sensibile la iod ; se administrează, la adult, 3 comprimate/zi, iar la copil, numai peste vîrsta de 3 ani, în doză de 1/4 sau 1/2 comprimate de două ori pe zi.

Preparatul *(Mexaform)* care conţine cliochinol + fanchinonă + oxifenoniu, este prezentat pentru adulţi sub formă de comprimate, doza fiind de 3 comprimate/zi. La copil, se administrează un alt preparat (Mexaform P), care conţine numai cliochinol + fanchinonă, prezentat sub formă de suspensie apoasă, din care se administrează 5 picături/kilocorp/zi, adică la sugar 5—10 picături de 3—4 ori pe zi, la copilul mic 15—25 picături de 4 ori pe zi, iar la şcolari 30—40 de picături de 4 ori/zi. Preparatele *(Mexaform,* Mexaform P) sînt contraindicate la cei sensibilizaţi la iod, putînd da accidente nervoase (nevrită periferică, neuropatie subacută mielooptică etc.), dacă se administrează prelungit. Produsul pentru adult *(Mexaform),* care conţine şi oxifenoniu (substanţa parasimpaticolitică) este contraindicat la persoane cu glaucom, cu adenom de prostată şi cu stenoză pilorică.

Sindromul de diaree acută poate determina în două situaţii pericol asupra vieţii : apariţia lui ca manifestare însoţitoare a unui abdomen acut (perforaţie de apendice, ulcer gastroduodenal, colecist sau sarcină extrauterină ruptă) sau antrenarea insuficienţei acute circulatorii cu stare de şoc. În prima situaţie, se impune diagnostic corect neîntîrziat (care presupune o promptă cooperare medico-chirurgicală), cu intervenţie operatorie în timp util ; în cea de-a doua, se impune instituirea de urgenţă a tratamentului pentru restabilirea volemiei, corticoterapie intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat),* în doze mari, medicaţie vasomotorie (efedrina este indicată), susţinerea cordului, corectarea pierderilor de electroliţi şi a insuficienţei renale etc. (vezi tratamentul şocului la „Partea generală").

Profilaxie. Aceasta cuprinde respectarea cu stricteţe a măsurilor de *igienă alimentară* (controlul personalului, al igienei localului, al modului de preparare, de conservare şi de prezentare a alimentelor etc.). Respectarea igienei individuale şi dezvoltarea unor deprinderi igienice şi a unui nivel de cultură sanitară la întreaga populaţie necesită acţiuni eficiente şi persistente de educaţie sanitară.

Intoxicaţia alimentară cu stafilococ

Este determinată de ingestia unor preparate contaminate iniţial (lapte şi derivate lactate de la vaci cu mastită) sau secundar, de la persoane din alimentaţie cu infecţii cutanate (panariţii, furuncule etc.) sau de la purtători de stafilococ, cu unele tulpini de *stafilococ producător de entero-*

Scanned with OKEN Scanner

toxină, care este termostabilă. Preferînd alimentele ca frişca, prăjiturile cu cremă, produsele de carne, în care se dezvoltă rapid, în cîteva ore, stafilococul se poate înmulţi, spre deosebire de alţi germeni şi în mediu sărat ; astfel, orice tulburare acută de digestie survenită după consum de alimente sărate (telemea, peşte sărat etc.) trebuie suspectată de a fi produsă de stafilococ enterotoxigen. Evoluţia clinică este, de obicei, uşoară cu epigastralgii, vărsături, cîteva scaune diareice şi eventual febră, toate manifestări produse de ingestia toxinei odată cu alimentul. Multiplicarea stafilococului în intestin nu este posibilă în condiţii normale, din cauza florei intestinale saprofite care i se opune.

Diagnosticul este sugerat epidemiologic (cînd alimentul este sărat) şi clinic şi este confirmat prin izolarea stafilococului în aliment (mai puţine şanse de izolare sînt din lichidul de vărsătură sau din fecale) cu evidenţierea producerii de enterotoxină.

Tratamentul constă din dietă pentru cîteva zile, antiemetice, eventual antispastice.

Botulismul

Botulismul este o intoxicaţie alimentară produsă de *exotoxina* unui bacil anaerob sporulat teluric *(Clostridium botulinum)*, care de pe sol poate ajunge pe alimentele vegetale sau în intestinul şi carnea animalelor (porci, peşte etc.) şi, din acestea, poate ajunge în conserve (marinate, zacuscă) sau în preparate conservate din carne (cîrnaţi, şuncă, jambon), în care există mediu anaerob, prielnic pentru transformarea sporilor în forme vegetative şi toxigeneză.

Rezistenţa mare a sporilor cere o prelucrare termică prelungită (fierbere timp de 5—6 ore sau autoclavare la 120° timp de 30 minute) ; toxina se distruge prin fierbere la 100° în 10 minute. Există mai multe variante antigenice de toxină, denumite ca şi tulpinele respective A, B, C, D, E. La om, boala este produsă mai ales de tulpinele A, B şi E. Tulpina E nu modifică caracterul organoleptic al conservei, ceea ce permite consumarea ei ; celalalte tulpini dau deformări ale cutiei, cu miros şi gust particular, prin enzimele proteolitice pe care le produc. Toxina botulinică este o neurotoxină extrem de puternică.

După o *incubaţie* de 12—36 (6—72) ore, cu sau fără tulburări de tranzit, apar semne grave de intoxicaţie nervoasă prin blocarea transmiterii nervoase colinergice la nivelul joncţiunii mioneurale. Bolnavul prezintă semne generale toxice (cefalee, slăbiciune, ameţeli), uscăciunea şi roşeaţa mucoasei bucale şi *paralizii* diverse (oculare, faringiene, laringiene, ale gîtului şi ale membrelor etc.), care pot antrena fenomene grave de insuficienţă respiratorie umedă. Evoluţia este severă cu letalitate în 5—7 zile în mai mult de jumătate din cazuri (50—70%).

Diagnosticul este dificil ; deseori, bolnavii ajung mai întîi la oftalmolog (pentru oftalmoplegie) sau la neurolog (pentru diverse paralizii) ; uscăciunea şi roşeaţa mucoasei bucale, existenţa uneori a unui scurt episod diareic, starea toxică cu alterarea stării generale şi absenţa febrei pot sugera diagnosticul, care se întîlneşte prin circumstanţele epidemiologice (mai mulţi bolnavi printre comesenii care au consumat aceleaşi conserve) şi se confirmă prin evidenţierea toxinei şi a bacilului botulinic în ali-

Scanned with OKEN Scanner

ment şi prin evidenţierea toxinei în sîngele bolnavului (prin inoculare la 2 loturi de cobai, unii protejaţi şi alţii neprotejaţi cu seruri antitoxice antibotulinice).

Tratamentul se face în condiţii de spitalizare, uneori fiind necesară internarea în unităţi de terapie intensivă, unde să se poată interveni cu respiraţie asistată. Tratamentul se face cu *antitoxină botulinică* (ser eterolog antibotulinic). Se începe cu ser polivalent (A+B+E) 150 000—200 000 U., din care 1/3 intravenos ; a doua zi, în funcţie de rezultatul examenelor de laborator, cu precizarea tulpinii cauzale, se administrează serul antitoxinic antibotulinic monovalent. Seroterapia se face cu toate măsurile de prevenire a şocului anafilactic (aşa cum a fost prezentat la partea generală). Deoarece toxina botulinică persistă în sînge mult timp (pînă la 30 de zile), seroterapia antitoxică este indicată oricît de tîrziu, în cazurile cu diagnostic stabilit tardiv.

Ca tratament etiopatogenic, se recomandă *clorhidrat de guanidină*, 30—40 mg/kilocorp/zi, care inhibă acţiunea toxinei la nivelul sinapsei neuromusculare. S-a încercat oxigenoterapia hiperbară în cîteva cazuri.

În cazurile internate precoce, este indicată eliminarea toxinei din tubul digestiv prin spălătura gastrică şi prin purgative. Eliminarea din circulaţie a exotoxinei a fost încercată şi prin exsanguinotransfuzie.

Tratamentul insuficienţei respiratorii se face prin traheostomie, aspiraţie şi respiraţie asistată, la fel ca în poliomielită.

Profilaxie. Boala este de declarare obligatorie (nominală) şi de internare obligatorie. Contagiunea interumană de la bolnav nu este posibilă. Respectarea reţetei de preparare casnică şi a tehnologiei în prepararea industrială a conservelor reprezintă cea mai importantă măsură de profilaxie.

Dizenteria bacilară

Dizenteria este o boală infectocontagioasă, determinată de specii din genul *Shigella,* enterobacterii care se cantonează în rect şi sigmoid, unde produc exulceraţii, care explică sindromul clinic, caracterizat prin scaune numeroase mucopiosanguinolente, tenesme şi uneori fenomene generale (febră, stare toxică). Boala se mai numeşte shigeloză, pentru a se sublinia criteriul etiologic al sindromului clinic dizenteric (care poate fi cauzat şi de protozoare, ca Entamoeba dysenteriae, Balantidium coli şi foarte rar de salmonele) şi pentru a se acoperi şi formele atipice (nedizenteriforme) ale infecţiei cu shigele.

Etiologie şi epidemiologie. Caracterul transmisibil al sindromului dizenteric este particular infecţiei cu shigele ; filiaţia cazurilor nu se poate face întotdeauna, deoarece sînt frecvente formele atipice greu de recunoscut (se apreciază 9 cazuri de infecţii atipice pentru unul tipic).

Importanţa dizenteriei a rămas tot atît de mare, deşi mortalitatea a scăzut de la 10—30% (cît era înainte de introducerea în terapeutică a serului antidizenteric şi a sulfamidelor şi cînd predomina serotipul Shiga, neurotoxigen) la sub 0,5% ; aceasta se datoreşte incidenţei mari care persistă în toată lumea, în ciuda îmbunătăţirii condiţiilor de sanitaţie şi de igienă individuală şi a măsurilor antiepidemice care se iau (epidemiologii englezi o denumesc „black ship", oaia neagră a epidemiologiei). Este remarcabilă evoluţia naturală a in-

Scanned with OKEN Scanner

fecţiei shigeliene cu deplasarea serotipurilor agresive către cele mai puţin patogene, adică de la *Sh. shigae*, care domina incidenţa în Europa la începutul secolului, către *Sh. flexneri*, dominant în prezent în răsăritul şi sudul Europei şi *Sh. sonnei*, care reprezintă în vest şi în nord peste 90% din etiologia shigelozelor. Şi la noi este tendinţa de apropiere între numărul de cazuri produse de *Sh. flexneri* (în scădere continuă) şi cele produse de *Sh. sonnei*. Reapariţia unor izbucniri epidemice cu *Sh. shigae* în urmă cu 10 ani în Guatemala şi în alte ţări din America Centrală, cu evoluţie mai severă (8% letalitate la 112 000 de cazuri din primele 10 luni ale anului 1969 !) reprezintă un semnal de alarmă care pune un semn de întrebare asupra tendinţei naturale de evoluţie benignă a infecţiei cu shigele. De aceea, în ciuda evoluţiei uşoare a bolii (şi aceasta nu este valabil decît la adult şi la copilul mare !) păstrarea măsurilor antiepidemice de supraveghere şi de control sînt justificate, cel puţin în parte (în acest sens, se ştie că în unele ţări s-a scos dizenteria de pe lista bolilor de declarare şi de internare obligatorie).

Shigelele sînt bacili gramnegativi, imobili şi nesporulaţi, care se împart după structura antigenică în 4 subgrupe (*A* = *Sh. dysenteriae* cu 10 subtipuri, printre care cele descrise de Shiga, Schmitz şi Large-Sachs ; *B* = *Sh. flexneri* cu 6 serotipuri, 2 variante şi unele subtipuri ; *C* = *Sh. boydii* cu 15 serotipuri şi *D* = *Sh. sonnei*). Au o rezistenţă apreciabilă în mediul extern, iar comportarea faţă de antibiotice şi de chimioterapice este în continuă modificare, prin cîştigarea rezistenţei şi polirezistenţei de natură plasmidială.

Izvorul de infecţie este reprezentat de bolnavi cu forme tipice şi atipice, chiar asimptomatice (nediagnosticaţi) şi purtătorii (excretorii) sănătoşi, convalescenţi (care în general se autosterilizează, neavînd un rol epidemiologic deosebit) şi cei care prezintă semne de cronicizare (clinică sau numai modificări locale decelabile prin rectoscopie), al căror rol a fost deseori supraapreciat. Calea de transmitere este *fecal-orală*, primul rol avîndu-l mîinile murdare apoi muştele, contaminarea apei, fructelor, legumelor şi a altor alimente. Există uneori condiţii prielnice pentru multiplicarea în alimente, al căror consum declanşează toxiinfecţii alimentare cu shigele. Receptivitatea este generală, mai mare sub 5 ani şi la vîrstnici. Imunitatea postinfecţioasă este de scurtă durată (boala avînd evoluţia unei infecţii locale, fără răsunet imun general deosebit) şi monospecifică, îndreptată numai către serotipul respectiv. Aceasta explică posibilitatea repetării infecţiei dizenterice.

Tablou clinic. Este caracteristic în formele tipice : scaune frecvente (10—20 pe zi) de aspect *mucopiosanguinolent* în cantitate redusă, tenesme rectale, dureri pe colonul descendent, care deseori se palpează spastic („coardă colică"). La aceste semne locale de rectosigmoidită acută ulceroasă, se adaugă în proporţie şi intensitate diferite, semnele generale (febră, cefalee, deshidratare etc.). În aproximativ 1/4 din cazuri, infecţia dizenterică evoluează atipic (enterocolita acută banală sau aspect de toxiinfecţie alimentară la adult, dispepsie acută banală la copilul mic), mult mai rar evoluează sever, mai ales la copilul mic şi la bătrîni, cu semne de deshidratare marcată, stare toxică, tulburări de nutriţie şi chiar

Scanned with OKEN Scanner

deces. Evoluţia spre cronicizare este mult mai rară decît se considera pînă nu demult.

Diagnosticul dizenteriei se face clinic, prin examen rectosigmoidoscopic şi mai ales prin *coproculturi ;* în unele cazuri, datele epidemiologice sînt utile pentru diagnostic.

Tratament : dietă, medicaţie antibacteriană şi simptomatică. Rareori, mai des la copilul mic şi bătrîni, sînt necesare măsuri speciale de corectare a dezechilibrului hidroelectrolitic.

Dieta este aceeaşi ca în cazul toxiinfecţiei alimentare.

Izolarea se face în spital, conform legislaţiei în vigoare, pe timpul bolii şi după vindecarea clinică, externarea este condiţionată de controlul bacteriologic, efectuat prin două coproculturi recoltate la 3 zile, prima nu mai devreme de 48 de ore de la ultima priză de chimioterapic. În cazul bolnavilor care lucrează în sector alimentar, instalaţii centrale de apă, colectivităţi de copii este obligatoriu controlul prin 3 coproculturi, după vindecarea clinică.

Tratamentul antibacterian cu antibiotice sau cu chimioterapice este necesar atît pentru vindecarea clinică (mai ales în cazul formelor severe la adult şi în toate cazurile la copil), cît şi pentru sterilizarea bacteriologică. Dat fiind faptul că izvorul epidemiologic este exclusiv uman, este justificată medicaţia antibacteriană, cel puţin din punct de vedere epidemiologic, pentru diminuarea numărului de eliminatori de germeni. În experimente efectuate în Clinica a II-a de boli infecţioase Colentina, cu tratamente antibiotice diferite, comparativ cu placebo, a reieşit, pe de o parte, tendinţa de vindecare spontană a dizenteriei la adult şi, pe de altă parte, procentul mai mare al purtătorilor convalescenţi la lotul netratat.

La adulţi, antibioticul de elecţie este încă *tetraciclina,* deşi rezistenţa shigelelor faţă de acest antibiotic a ajuns la 25—30%, dat fiind comoditatea administrării „în şoc", adică 4 g în 24 de ore (2 g odată la început apoi cîte 1 g la 12 ore) ; schemele prelungite, cu 2 g/zi, timp de 3—5 zile, nu prezintă avantaje ; în rarele cazuri de intoleranţă digestivă, tratamentul în atac nu poate fi tolerat.

Se mai poate folosi *furazolidona,* 400 mg/zi în patru prize timp de 4 zile la adult (5—10 mg/kilocorp/zi, la copil) sau *cotrimoxazolul* (Biseptol, Septrin) IV comprimate*/zi în două prize, timp de 4—5 zile, la adult (1/4 comprimat la sugar, 1/2 la copilul mic şi 1/2 la preşcolari şi şcolari).

S-a renunţat la tratamentul cu sulfamide neresorbabile *(Ftalilsulfatiazol)* sau cu alte sulfamide acute, ca şi la streptomicină pe cale orală. Nu este indicat să se administreze cloramfenicol, deoarece există şi alte medicamente tot atît de active şi cloramfenicolul prezintă riscul reacţiilor adverse toxice.

La copil, se utilizează mai ales *cotrimoxazol* (8—12 mg trimetoprim sau 40—60 mg sulfametoxazol/kilocorp/zi), în 2 prize timp de 3—4 zile, sau *ampicilină,* 100 mg/kilocorp/zi, în 4 prize orale ori parenterale, timp de 5 zile.

În unele cazuri, în care tratamentul utilizat nu dă rezultate, se recurge la alt antibiotic conform antibiogramei şi anume : *neomicină (Negamicin)* 3—4 g/zi, timp de 3—4 zile (30—60 mg/kilocorp/zi la copil), *kanami-*

* Un comprimat pentru adulţi conţine 400 mg sulfametoxazol şi 80 mg trimetoprim.

Scanned with OKEN Scanner

cină (*Kanamicină sulfat*), *polimixină B* (*Polimixin B sulfat*), *colistină* (*Colimicin*) sau *paromomicină*, toate în administrare orală, nu mai mult de 4—5 zile, pentru evitarea dismicrobismului intestinal.

În dizenteria severă sau prelungită, cu tendinţă la cronicizare, se recurge la asocierea *cotrimoxazol* + *neomicină*, pe cale orală, şi la clisme medicamentoase zilnice (nitrofuran 1/5 000, untură de peşte, picături de laudanum, eventual şi hidrocortizon şi 20—40 ml de sînge de la bolnav), timp de 7 zile.

În general, este bine ca tratamentul cu antibiotice, aplicat în formele medii, să nu fie diversificat, adică să nu se recurgă la diferite grupe de substanţe (tetraciclină, aminoglicozide, polimixine etc.), pentru ca să se evite extinderea rezistenţei şi multirezistenţei prin factorul R, fenomen care angajează şi alte specii din flora intestinală.

Antisepticele intestinale ar fi indicate în cazurile uşoare de dizenterie la adult, îndeosebi produse de *Sh. sonnei*, în dozele arătate la tratamentul toxiinfecţiilor alimentare.

Medicaţia simptomatică se adresează durerii spastice de la nivelul sigmei, febrei, cefaleei şi vărsăturilor. Persistenţa scaunelor diareice necesită tratament cu apă de calce 20% (200 ml/zi) sau carbonat de calciu.

În formele grave, cu sindrom toxic sau cu mari dezechilibre hidroelectrolitice, se recurge la corticoizi şi la celelalte măsuri de deşocare.

Profilaxie. În afară de măsurile generale, care se adresează factorilor principali epidemiologici — izvor de infecţie, căi de transmitere şi masă receptivă — s-au încercat imunizări active cu *vaccin antidizenteric*, iniţial sub formă inactivată, care nu a dat rezultate, apoi cu vaccin viu apatogen (cum este vaccinul T 32 preparat de Institutul Cantacuzino, care conţine o tulpină de *Sh. flexneri* 2a). Din datele obţinute prin vaccinarea orală a cel puţin 10% din efectivul unor colectivităţi de copii în perioada mai-iunie, deci înainte de sezonul epidemic, reiese o scădere a morbidităţii. Desigur că diversitatea serotipurilor şi slaba imunitate, care urmează bolii, sînt piedici în calea obţinerii unei vaccinări eficiente, care să ducă la scăderea incidenţei shigelozelor.

Enterocolite acute infecţioase

Reprezintă un grup eterogen de diaree acută de origine infecţioasă, determinată de diverşi agenţi patogeni şi care survin sporadic sau în epidemii mai ales la copil. Incidenţa lor este destul de mare mai ales în sezonul cald, iar evoluţia clinică în general benignă, cu unele excepţii, de asemenea mai des întîlnite la copil.

Etiologia este greu de precizat, încercările de izolare din scaun a unor microorganisme patogene (virusuri, bacterii, protozoare), rămînînd de multe ori infructuoase. Este posibil însă ca în viitor, prin perfecţionarea tehnicilor de investigaţie, din grupul mare al enterocolitelor să se desprindă entităţi etiologice. Un succes, în acest sens, s-a realizat în ultimii 5—6 ani, odată cu izolarea din scaun a unui virus specific asemănător reovirusurilor şi orbivirusurilor, denumit *rotavirus* sau *duovirus*, strîns înrudit cu virusul care produce diareea unor animale. Enterita virală produsă de acest agent este răspîndită în toată lumea, fiind apreciată în unele ţări ca reprezentînd 50% din diareea acută infecţioasă a co-

Scanned with OKEN Scanner

pilului, care survine atît în sezonul cald cît, mai ales, în sezonul rece. Se discută dacă nu intervin şi alte virusuri în etiologia gastroenteritelor acute nebacteriene ; în acest sens, pledează unele izolări de *coronavirusuri,* ştiut fiind că aceste virusuri produc diaree epidemică la animale.

Cu cîteva decenii înainte, s-au desprins treptat din grupul enteritelor acute cele produse de anumite tulpini de *colibacil enterotoxigen,* îndeosebi aparţinînd unor tipuri serologice recunoscute. Consideraţi iniţial ca aparţinînd exclusiv patologiei infantile, s-a demonstrat în ultimii ani rolul important al unor colibacili şi în etiologia enteritelor care apar la adult în unele ţări (India în special) şi în anumite condiţii („diareea turiştilor" care apare la 25—50% din totalitatea călătorilor ce vizitează unele ţări din America de Sud, ceea ce însemnează milioane de cazuri pe an ; etiologia acestei enterite este eterogenă însă pe primul loc pare a fi colibacilul, incriminat în 45—72% din cazuri). Caracterul enterotoxigen considerat iniţial în legătură exclusivă cu structura antigenică, se asociază cu alte însuşiri (invazivitate, adezivitate pe celulele epiteliului intestinal), pentru a conferi tulpinii de colibacil capacitatea de a produce îmbolnăviri diareice. Transmiterea plasmidială a acestei capacităţi ridică probleme epidemiologice pentru viitor. Modul de acţiune a enterotoxinei colibacilare, ca şi structura ei chimică, sînt foarte apropiate, dacă nu identice, cu cele ale toxinei vibrionului holeric. În acest sens, denumirea de inspiraţie clinică, „cholera nostras" sau „cholera infantum", atribuită unor colienterite corespunde unei realităţi patogenice descifrată abia în ultimii ani.

Din cele arătate mai sus, reiese însemnătatea enteritelor acute infecţioase, cu răspîndire largă în întreaga lume. Interesul este subliniat de evoluţia letală a unor astfel de îmbolnăviri la copil ; se apreciază că, în India, mor anual un milion şi jumătate de copii prin enterite neholerice. Eforturile de izolare a unor agenţi virali, deşi deocamdată nu ajută terapiei, sînt justificate prin posibilitatea pe care o deschid pentru obţinerea în viitor a unor vaccinuri eficiente.

Atitudinea faţă de enterocolitele acute se rezumă în general la două aspecte : pe de o parte, încercarea de a elucida diagnosticul prin examen coproparazitologic şi coproculturi şi, pe de altă parte, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice prezente. Rezultatul examenelor bacteriologice decide, dacă este cazul, să se recurgă la chimioterapice sau la antibiotice (shigeloză, colienterită, enterită post-antibiotice, holeră, parazitoză) sau dacă se continuă cu antisepticele intestinale, cu care s-a început. Elementul epidemiologic (proveniența dintr-un focar epidemic) şi gravitatea clinică decid necesitatea internării în spital, recomandabilă la copil, în care evoluţia poate fi severă.

Enterita stafilococică. Este produsă de multiplicarea în intestin a unor *tulpini enterotoxigene ;* multiplicarea este favorizată de tratament anterior cu antibiotice cu spectru larg, care a dus la inhibarea florei intestinale saprofite. Împrejurările în care apare şi tabloul clinic sever, cu foarte frecvente *scaune apoase,* uneori de aspect riziform şi stare toxică cu insuficienţă circulatorie acută, permite de obicei recunoaşterea acestei rare enterite. Fro-

Scanned with OKEN Scanner

tiul din scaun arată prezența în exclusivitate a cocilor grampozitivi (în loc de aspectul normal în care domină bacilii gramnegativi). Coprocultura este obligatorie, pentru a se putea efectua antibiograma stafilococului izolat.

Tratamentul impune, de urgență, pe lîngă oprirea antibioticului respectiv, atît măsuri de reechilibrare hidroelectrolitică și deșocare, cît și medicație antistafilococică. *Antibioticoterapia* este obligatorie pentru oprirea multiplicării, deci a producerii de enterotoxină din intestin și distrugerea germenului, care a colonizat tubul digestiv ; în cazul intoxicației alimentare stafilococice, în care producerea de toxină nu se face *in vivo*, antibioticoterapia este inutilă, boala rezolvîndu-se de la sine prin eliminarea toxinei ingerate. Se alege un antistafilococic activ, evitîndu-se antibiotice cu spectru larg, care ar menține deprimarea globală a florei intestinale. De obicei, se administrează *oxacilină (Oxacilină)* pe cale orală și (sau) generală în doze mari. În funcție de rezultatul antibiogramei și de tendința la diseminare hematogenă a infecției, antibioticoterapia se efectuează după normele indicate în septicemia stafilococică.

În afară de enterita stafilococică, pot să apară și alte tulburări de tranzit, de gravitate diferită, după tratamente prelungite cu antibiotice (mai frecvent după clindamicină care produce, uneori, colite pseudomembranoase severe cu etiopatogenie neclară). Ele pot fi produse prin dezvoltarea preponderentă a unei specii de microorganisme (fungi, pseudomonas etc.), în care caz tratamentul vizează și oprirea dezvoltării acestui agent prin substanțe corespunzătoare, sau pot fi produse prin dismicrobismul florei intestinale, în care caz tratamentul se face cu antiseptice intestinale (eubiotice).

Colienterita *(la sugar)* **și entercolita colibacilară** *(la adult)*. Sînt produse de tulpini enterotoxigenice de *E. coli*, prin mecanismul bine precizat al enteropatiei toxice, cu activarea adenilciclazei și intervenția sistemului AMP-ciclic, cu hipersecreție de fluide și electroliți (ca și la holeră).

Tabloul clinic la sugar este grav, ducînd rapid la deshidratarea severă ; la copilul mai mare și la adult, boala evoluează ca o enterocolită acută obișnuită. La sugar, boala survine uneori ca infecție nozocomială în mici focare epidemice, cu apariția concomitentă sau succesivă de cazuri. În aceste situații, trebuie luate de urgență măsuri energice antiepidemice, pentru împiedicarea căilor de transmitere (digestivă, dar și aerogenă).

Diagnosticul se poate suspecta clinic în fața unei enterite severe, care survine la sugar și se precizează prin izolarea din scaun a unuia din cele 13 serotipuri enteropatogenice mai frecvent incriminate (se recunoaște apartenența la aceste serotipuri prin aglutinarea colibacilului izolat cu un ser polivalent OB corespunzător celor 13 serotipuri). Serotiparea nu este suficientă pentru stabilirea capacității enteroxigene ; s-au imaginat diferite teste biologice complicate, efectuate pe iepure și pe șoarece nou-născut sau pe culturi de suprarenală sau de ovar de hamster etc.

Tratamentul colienteritei sugarului comportă măsuri dietetice și de reechilibrare hidroelectrolitică specifice vîrstei și antibioticoterapie orală cu colistină *(Colimicin)*, polimixină B *(Polimixină B sulfat)*, aminoglicozide, cotrimoxazol (Biseptol, Septrin) sau ampicilină *(Ampicilină)* (alese în

Scanned with OKEN Scanner

funcţie de antibiogramă, dat fiind chimiosensibilitatea variată a colibacililor). La copilul mare şi la adult, tratamentul se face ca în toxiinfecţiile alimentare şi în celelalte enterocolite acute, cu regim alimetar, medicaţie simptomatică şi antiseptice intestinale.

Tratamentul în „diareea turiştilor", în enteritele virale şi în marea majoritate a enterocolitelor acute infecţioase se rezumă, de asemenea, la dietă, la corectarea eventualei deshidratări, la medicaţie simptomatică şi eubiotice intestinale.

Profilaxia infecţiilor acute intestinale se face, în primul rînd, prin respectarea igienei individuale şi a celei alimentare şi prin asigurarea unor condiţii corespunzătoare de igienă comunală (privind în special aprovizionarea cu apă şi îndepărtarea reziduurilor). Respectarea cu stricteţe a măsurilor de prevenire şi de combatere a infecţiilor intraspitaliceşti în secţiile de nou-născuţi şi de pediatrie şi, eventual, urmărirea eliminării fecale a serotipurilor enteropatogene de colibacil la personalul de îngrijire, se impun pentru profilaxia colienteritei sugarului. Pentru turişti, se recomandă atenţie la apa, alimentele şi, în special, la fructele şi crudităţile, pe care le consumă în deplasările lor prin regiunile cu diaree endemică.

Enterita postantibiotice se previne prin tratament raţional cu antibiotice, în sensul eliminării abuzurilor şi a scurtării duratei ; se recomandă spălarea mîinilor care introduc prizele orale de antibiotice (şi în general riguroasa igienă individuală), pentru evitarea ingestiei unor germeni de spital, care pot coloniza intestinul (de ex., stafilococ enterotoxigen).

Holera

Boală infectocontagioasă produsă de enterotoxina vibrionilor holerici, holera este caracterizată prin vărsături, diaree, colaps algid, tulburări umorale şi evoluţie foarte gravă, deseori letală, dacă nu este tratată.

Holera, boală de declarare (nominală), internare şi tratament obligatoriu, este supusă şi unei legislaţii speciale, fiind în supravegherea permanentă a forurilor internaţionale de control (boală carantinabilă).

Interesul crescut pe care îl are în prezent boala, atît la noi în ţară, cît şi peste tot în lume — nu numai în regiunile unde evoluează endemoepidemic — se datoreşte difuziunii în multe părţi ale lumii a holerei determinată de biotipul El Tor, agentul celei de-a şaptea pandemii, începută din 1960—1961.

Importanţa cunoaşterii bolii şi a principiilor de tratament nu mai trebuie subliniată, apariţia într-o regiune indemnă a unor cazuri de holeră declanşînd o promptă punere în aplicare a măsurilor complexe de preîntîmpinare, combatere şi de control în perioada postepidemică, măsuri care angajează organele medicosanitare de specialitate (vezi Bul. M.S. nr. 5 bis/1971).

Etiologie. *Vibrionul holeric*, izolat din 1883 de Koch, se prezintă ca un bacil scurt, incurbat, gramnegativ, prevăzut cu un flagel, care-i permite o mobilitate marcată. Se dezvoltă aerob pe medii uzuale sau selective, izolarea din scaun (produs polibacterian) făcîndu-se pe apă peptonată alcalină în care creşte la suprafaţă.

Există două biotipuri de vibroni holerici, cel clasic şi cel actual, denumit El Tor. Fiecare biotip are o structură antigenică, care permite

Scanned with OKEN Scanner

diferenţierea în serotipuri (importante pentru patologie fiind Inaba, Ogawa şi Hikojima). Din materiile fecale şi din apele de suprafaţă, se pot izola şi vibrioni, care nu sînt aglutinabili (N.A.G. sau neholerici). Rezistenţa vibrionului holeric în natură este destul de slabă (este distrus repede de căldură, acizi, dezinfectante etc.) ; biotopul El Tor este însă capabil ca, în anumite condiţii de mediu, să persiste pînă la 2 săptămîni, însuşire care, alături de posibilitatea persistenţei după boală la purtători, pune probleme dificile de combatere.

Epidemiologie. *Izvorul de infecţie* este omul bolnav, care elimină încă din ultimele zile ale incubaţiei şi pe toată perioada bolii, mari cantităţi de vibrioni holerici prin materiile fecale. Formele atipice de boală, greu de diagnosticat, şi posibilitatea persistenţei excreţiei la netrataţi pentru o perioadă pînă la 3—4 luni (purtători convalescenţi) sînt aspecte epidemiologice care se întîlnesc la infecţia dată de vibrionul El Tor, ceea ce explică difuziunea şi tendinţa endemică din pandemia actuală. Izvorul epidemiogen este întregit cu numărul mare de purtători sănătoşi (de contact), care depăşeşte cu mult (de 10—100 ori) numărul celor bolnavi, în special în izbucniri epidemice survenite în condiţii de aglomerare ; perioada eliminării este de 2—19 zile. *Transmiterea* infecţiei se face prin contact direct (în care rolul mîinilor murdare este primordial) şi prin contact indirect (prin apă, alimente, obiecte, muşte, factorul hidric fiind hotărîtor în extinderea holerei).

Receptivitatea este generală, în lipsa imunităţii prin boala aparentă ori inaparentă care survine în ariile endemice şi a celei conferite de vaccinare.

Tablou clinic. Acesta este expresia efectului toxic exercitat de *enterotoxina holerică* (holeragen) la nivelul epiteliului ciliat din intestinul subţire. Toxina holerică are o structură proteinică cu o greutate moleculară de 84 000 şi este alcătuită dintr-o subunitate A situată central cu rol toxic, înconjurată de 5 sau 6 subunităţi B cu rol antigenic (există şi structuri lipsite de miezul toxic, care se numesc holeragenoid). Prin subunităţile B, toxina aderă la receptorii gangliozidici din membrana celulei intestinale (la nivelul marginei în perie) ; urmează injectarea în celulă a subunităţii A, care antrenează modificările chimice ce duc la hipersecreţia de apă şi electroliţi (activarea adenilciclazei, care duce la creşterea concentraţiei de AMP-ciclic).

Pierderile masive de apă şi de electroliţi de la nivelul intestinului subţire depăşesc posibilităţile de resorbţie la nivelul colonului ceea ce duce la *diareea riziformă* (ca zeama de orez), în cantitate apreciabilă de *15—20 litri pe zi.* Pierderea este izotonă şi duce la deshidratare cu şoc hipovolemic, acidoză metabolică şi hipopotasemie, care se instalează rapid.

Diagnostic. În ţări indemne de boală, diagnosticul se face în primul rînd pe baza argumentului *epidemiologic :* orice diaree acută la o persoană recent venită din arii de holeră (incubaţia este de 1—3 zile, cu limite între cîteva ore şi 5 zile) trebuie suspectată. Aspectul scaunului, cantitatea mare a pierderilor, colapsul algid, starea gravă metabolică sugerează şi mai mult diagnosticul (în holera cu El Tor apar frecvent forme atipice cu aspect clinic de diaree banală !). Diagnosticul se precizează bacteriologic prin *coprocultură* pe mediul de izolare şi îmbogăţire (apă peptonată alcalină), cu examen microscopic

Scanned with OKEN Scanner

după 8 ore de incubare la 35° şi apoi cu trecerea pe medii selective, urmată de identificarea serologică prin aglutinare pe lamă.

Tratament. Acesta se face în condiţii de spitalizare, cu atenţie deosebită asupra dezinfecţiei continue şi terminale.

Repausul este indicat de urgenţă şi se face în secţii organizate special, care să permită atît intervenţiile terapeutice de urgenţă, cît şi controlul eficienţei acestor intervenţii. În acest sens, se utilizează paturi, care să permită cîntărirea bolnavilor şi strîngerea eliminărilor intestinale printr-o deschidere prevăzută în pat, în dreptul regiunii anale, care duce la un recipient colector, unde se măsoară zilnic cantitatea dejectelor. Este obligatoriu să se măsoare cu aceeaşi grijă volumul vărsăturilor şi diureza.

Pentru prompta asigurare cu soluţii hidroelectrolitice a tuturor cazurilor, care pot să apară într-o epidemie, trebuie să se organizeze din timp spaţiile de spitalizare şi dotarea cu cele necesare, evaluîndu-se anticipat necesarul. Instructajul prealabil al personalului medico-sanitar, implicat în diagnosticul şi tratamentul îmbolnăvirilor, intră în măsurile de preîntîmpinare a evenimentului epidemic.

Tratamentul urmăreşte *două obiective :*

— reechilibrarea hidroelectrolitică şi apoi menţinerea unui echilibru hidroelectrolitic conform pierderilor curente ;

— distrugerea cît mai rapidă a vibrionului holeric din intestin prin medicaţie antibacteriană cu dublu scop : oprirea eliberării de holeragen (toxina holerică), cauza principală a manifestărilor patologice, şi sterilizarea tubului digestiv din vibrioni holerici, oprind astfel diseminarea lor în mediul ambiant.

Primul obiectiv este de maximă urgenţă şi precede cu cîteva ore instituirea chimioterapiei.

Reechilibrarea hidroelectrolitică se face ţinînd seama de cantitatea şi natura pierderilor la fiecare bolnav în parte. Se ştie că pierderile prin diaree sînt izotone şi au o concentraţie de clor şi sodiu uşor scăzute faţă de plasmă, în schimb o cantitate de bicarbonaţi dublă şi o concentraţie de potasiu de 3—5 ori mai mare decît în plasmă. Aceasta explică şocul hipovolemic, acidoza metabolică şi hipopotasemia din holeră. Pentru aprecierea dezechilibrului hidrosalin, care trebuie corectat în prima fază a tratamentului, se fac determinări de laborator, care completează aprecierea clinică ; este necesară cîntărirea bolnavului, determinarea greutăţii specifice a plasmei, a hematocritului, a proteinemiei şi a echilibrului acidobazic.

Se apreciază gradul de deshidratare în procente din greutatea corporală sau — la copil — în ml deficit de lichid pe kilocorp, care indică implicit cantitatea de lichide ce trebuie administrată. Astfel sînt trei *grade de deshidratare :*

— deshidratarea uşoară, cu deficit 5% din greutate, respectiv 50 ml/kilocorp (bolnavi cu diaree moderată, turgor uşor scăzut, sete moderată, stare generală bună) ;

— deshidratare moderată, cu deficit de 8% din greutate, respectiv 80 ml/kilocorp (bolnav conştient, cu sete intensă, încercănat, turgor mult scăzut, puls slab şi hipotensiune arterială, cu frecvente scaune şi vărsături) ;

— deshidratare severă, cu deficit de 10% din greutate, respectiv 100 ml/kilocorp (bolnav comatos, în şoc

Scanned with OKEN Scanner

hipovolemic, cu marcată scădere tensională şi puls radial filiform sau dispărut, turgor absent).

Odată stabilită cantitatea de lichide deficitară, aceasta trebuie administrată pe căi diferite şi în ritm diferit, în funcţie de gradul deshidratării.

În deshidratarea severă, se preferă calea intravenoasă (destul de greu de abordat la bolnavi în şoc hipovolemic) ; se preferă începerea administrării în vena femorală, apoi trecerea la venele antebraţului, decît denudarea de la început a unei vene. Ritmul de administrare trebuie să fie rapid şi anume : 1/2—1/3 din necesar se administrează rapid (în perfuzie în jet, eventual două perfuzii concomitent), în primele 15—30 de minute, iar restul în 2 ore, la adult, şi în 4—6 ore la copil de la începutul rehidratării.

În deshidratarea moderată, cantitatea calculată de soluţii se administrează de preferat pe cale orală sau pe sondă nazogastrică sau, în caz de vărsături, se începe injectarea intravenoasă, apoi se continuă pe cale orală în ritm de 25 ml/kilocorp/oră.

În deshidratarea uşoară, cantitatea necesară se administrează pe cale orală sau pe sondă nazogastrică, în ritm de 15 ml/kilocorp/oră, mai rapid la început.

Pentru corectarea pierderilor de electroliţi, soluţiile utilizate sînt preparate în concentraţii corespunzătoare nevoilor. Există diferite soluţii injectabile pentru uz oral, cu conţinut stabilit în mEq sau în mM pe 1 litru/respectiv în grame la litru.

Soluţia „specială" pentru diaree conţine la 1 000 ml apă distilată : 8 g glucoză, 4 g NaCl, 1 g KCl şi 6,5 g acetat de Na sau 5,4 g lactat de Na (acetatul fiind mai stabil, permite o păstrare mai îndelungată a soluţiei).

Soluţia Ringer-lactat este furnizată în pungi sterile de plastic prevăzute cu perfuzor şi conţine concentraţii corespunzătoare de Na, K, Ca, Cl şi HCO_3 ca lactat ; pentru utilizarea la copii se adaugă glucoză şi potasiu.

Soluţia „Dacca" conţine la 1 000 ml apă distilată : 5 g NaCl, 4 g $NaHCO_3$ şi 1 g KCl, de unde şi denumirea de „soluţia 5, 4, 1" ; pentru copii, se adaugă 10 g glucoză.

Soluţia salină/lactat (2/1) prevede administrarea consecutivă de 2 flacoane soluţie fiziologică (9%) urmată de 1 flacon soluţie de lactat de sodiu (18,7%) ; la copil, de asemenea se adaugă parenteral sau oral, dacă este posibil, glucoză şi potasiu.

Pentru *administrarea orală*, se pregătesc pachetele cu sărurile şi ingredientele necesare pentru 1 litru de apă ; se dizolvă înainte de întrebuinţare, administrarea făcîndu-se pe sonda nazogastrică sau cu linguriţa, conform cantităţii şi ritmului calculat. O astfel de soluţie denumită „Gesol" (glucoză, electroliţi în soluţie) conţine pentru 1 litru de apă : 3,5 g NaCl, 2,5 g $NaHCO_3$, 1,5 g KCl şi 20 g glucoză.

În cursul terapiei de corectare a pierderilor hidrosaline, vărsăturile încetează după 4 ore, diureza se reia după 6—12 ore şi senzoriul se normalizează în 12—18 ore.

După reechilibrarea hidroelectrolitică, care se realizează de obicei în 48 de ore, urmează menţinerea echilibrului hidroelectrolitic, care se face după gradul iniţial al deshidratării şi diferenţiat la copil şi la adult.

În primele 4—6 ore după reechilibrare, se administrează oral (la nevoie intravenos), după cum urmează :

— în deshidratările severe : 20—25 ml/kilocorp/oră, la adult, 12 ml/kilocorp/oră, la copil ;

Scanned with OKEN Scanner

— în deshidratările moderate : 15 ml/kilocorp/oră, la adult, iar la copil 8 mL ;

— în deshidratările uşoare : 6 ml/kilocorp/oră, la adult, 4 ml/kilocorp/oră, la copil.

În perioada următoare, menţinerea echilibrului se face tot la 4 ore prin administrarea cantităţii pierderilor prin vărsături şi scaune pe cele 4 ore precedente, suplimentîndu-se cu 1/2 din această cantitate. În acest timp, se permite alimentarea orală progresivă, începînd cu alimentaţie lichidă, conform revenirii apetitului şi restabilirii stării generale.

Corectarea şi menţinerea echilibrului hidroelectrolitic se pot face în marea majoritate a cazurilor (90—95%) numai pe cale orală, care este mult mai comodă şi a dat rezultate foarte bune, cu condiţia respectării ritmului continuu de administrări mici fracţionate.

Antibioticoterapia în holeră se face cu *tetraciclină (Tetraciclină)*, de preferat pe cale orală, 2 g/zi, la adult, 50 mg/kilocorp/zi la copil, în patru prize, timp de 3—5 zile. La nevoie, se poate recurge în primele zile la administrare intravenoasă *(Solvocilin)*. Se pot folosi şi alte antibiotice : cloramfenicol *(Cloramfenicol)*, cotrimoxazol (Biseptol, Septrin) sau furazolidonă *(Furazolidon)*, în doze corespunzătoare. Sub influenţa tratamentului, vibrionii holerici dispar din scaun în 24—48 de ore.

Tratamentul complicaţiilor (de obicei, suprainfecţii cu piogeni : otită, parotidită supurată, bronhopneumonie, septicemie etc.) se face în raport cu etiologia şi localizarea respectivă.

Profilaxie. Se iau *măsuri generale* de supraveghere internaţională, de sanitaţie şi igienă individuală. *Măsurile în focar* trebuie luate din timp, în perioada de preîntîmpinare (dictate de mersul endemiei pe plan mondial) şi prevăd pregătirea mijloacelor de depistare şi spitalizare în unităţi speciale ; în momentul apariţiei primelor cazuri, se procedează la : depistare rapidă, transport corespunzător, internare şi tratament. Externarea se face după control cu 3 coproculturi la 2 zile interval, prima după 3 zile de la încetarea tratamentului. Măsuri speciale se iau faţă de contacţii direcţi şi faţă de purtători, care se internează obligatoriu în spital (contacţii în servicii speciale de carantină) şi se tratează cu tetraciclină sau cotrimoxazol.

Chimioprofilaxia cantacţilor direcţi şi indirecţi se face cu *tetraciclină (Tetraciclină)* 2 g/zi, timp de 3 zile sau 4 g în şoc (2 g odată, apoi cîte 1 g la 6—8 ore).

Profilaxia specifică cu *vaccin antiholeric*, care conţine vibrion holeric clasic şi El Tor omorîţi prin fenol, asigură o imunizare utilă pentru o perioadă de 6 luni, pentru cei care merg în regiuni endemice.

Nici profilaxia specifică cu vaccin şi nici chimioprofilaxia nu reprezintă arme profilactice de eficienţa măsurilor generale de sanitaţie. Promptitudinea şi fermitatea în aplicarea măsurilor de combatere în focar permit limitarea epidemiei şi stingerea ei, cu evitarea îmbolnăvirilor secundare.

Bibliografie

BALŞ M. G., CARUNTU FL. — *Igiena (Buc.)*, 1951, 1, 21.

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BOOK L. S. şi colab. — *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 984.

Scanned with OKEN Scanner

CAUL E. O. şi colab. — *Lancet*, 1975, *ii*, 953.
CĂRUNTU FL., CĂRUNTU VERONA — Vademecum de boli infecţioase, Edit. medicală, Bucureşti, 1979.
D'AOUST J. Y. şi colab. — *Lancet*, 1976, *i*, 866.
DAVIDSON G. P. şi colab. — *Lancet*, 1975, *i*. 242.
DAVIDSON G. P. şi colab. — *J. clin. Path.*, 1975, 28, 263.
DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.
ECHEVERRIA P. şi colab. — *Lancet*, 1975, *ii*, 1 113.
EISENBERG M. S. — *Lancet*, 1975, *ii*, 595.
FLEWETT TH. şi colab. — *Lancet*, 1974, *ii*, 61.
FLEWETT TH. şi colab. — *Lancet*, 1975, *i*, 4.
GANGAROSA E. J. şi colab. — *J. infect. Dis.*, 1970, 122, 181.
HOLMES I. H. şi colab. — *Lancet*, 1974, *ii*, 658.
KAPIKIAN A. Z. şi colab. — *Lancet*, 1975, *i*, 1 056.
MALTA L. J. şi colab. — *J. infect. Dis.*, 1970, 122, 170.
MANDAL B. K. şi colab. — *Lancet*, 1976, *i*, 887.
McNEISH A. S. şi colab. — *Lancet*, 1975, *ii*, 946.
MERSON M. H. şi colab. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1 299.
NALIN D. R. şi colab. — *Lancet*, 1975, *ii*, 1 116.
ORSTAVIK I. şi colab. — *Lancet*, 1974, *ii*, 1 083.
PĂUN L. — *Viaţa med.*, 1976, 23, 369.
PĂUN L. — Boli infecţioase tropicale, Edit. medicală, Bucureşti, 1979.
RYDER W. R. şi colab. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 295, 849.
SHIPHERD R. W. şi colab. — *Lancet*, 1975, *ii*, 1 082.
STEERE A. C. şi colab. — *Lancet*, 1975, *i*, 319.
TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Edit. medicală, Bucureşti, 1978.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.
* * * — *Lancet*, 1975, *ii*, 1 131 (editorial).
* * * — *J. infect. Dis.*, 1976, luna *III*.
* * * — Agenda medicală '79, Edit. medicală, Bucureşti, 1979.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN INFECȚII CU POARTA DE INTRARE TEGUMENTUL ȘI MUCOASELE

Rabia

Rabia este o encefalomielită virală, care afectează toate mamiferele. Este transmisă omului prin mușcătura animalelor bolnave sau purtătoare de virus rabic. Rabia umană și animală este totdeauna mortală.

Etiologie. *Virusul rabic* are structură apropiată de a mixovirusurilor; este un virus cu ARN (din grupa rabdovirusurilor), cu simetrie helicoidală, în înveliș proteic și cu o formă de „glonț", având dimensiuni de 120—200 nm. Se cultivă pe culturi celulare, având efect citopatogen, care apare lent. Trecerea în serie a unei sușe de la un animal la altul, duce la modificarea virulenței virusului. Se conservă bine în glicerină și în condiții de uscăciune. Rezistă slab la căldură, la alcool sau la dezinfectantele folosite în practică.

Epidemiologie. Animalele reprezintă *rezervorul de virus:* rezervorul „urban" (câine, pisică și mai rar bovine, cabaline, porcine) și rezervorul „silvatic" (vulpe, lup, șoareci, șobolani, iepuri etc.), iar în America Centrală, de Sud și în Mexic și vampirii hematofagi. Astăzi, rezervorul silvatic este preponderent, reprezentat în special de vulpi. Altădată, rezervorul „domestic", câinele și pisica reprezentau rezervorul de rabie.

Transmiterea rabiei se face prin mușcătură (mai rar prin lingerea unei plăgi deschise) și se face în mod esențial prin salivă. Virusul ajunge în glandele salivare, în sistemul nervos central, pe cale nervoasă (septinevrită). Virusul nu pătrunde prin pielea sănătoasă. Mamiferele transmit rabia la om. În Europa, vulpea transmite boala la om și la alte animale domestice sau sălbatice; în Africa și în Asia, rabia este transmisă, în mod preponderent, de câine. Transmiterea interumană nu este posibilă.

Virusul, pătruns în organism, trebuie să ajungă în contact intim cu țesutul nervos. Poate să rămînă cantonat 96 de ore la locul de inoculare, după care se propagă centripet, pe calea nervilor către sistemul nervos central. Viteza de propagare este foarte mică (aprox. 3 mm/oră). Ajuns în sistemul nervos central, se replică în substanța cenușie. De aici, pe cale centrifugă, de-a lungul nervilor vegetativi ajunge în glandele salivare, medulosuprarenale, rinichi și inimă.

Rabia survine mult mai ușor, după mușcătura rabigenă, dacă s-au produs mușcături mai multe și mai profunde și mai ales dacă mușcăturile

Scanned with OKEN Scanner

s-au produs la cap, gît, degete. De asemenea, este importantă şi cantitatea de virus rabic inoculată prin aceasta.

Leziunile cele mai importante ale rabiei sînt localizate în nucleii de la baza creierului, cornul lui Ammon, bulb, măduvă şi scoarţă. Microscopic, sînt puşi în evidenţă corpusculi Babeş-Negri, care se pare că ar reprezenta sediul de replicare virală. Absenţa lor nu exclude diagnosticul de turbare.

Tablou clinic. *Incubaţia* medie este de 15 zile, dar poate varia între 15 zile şi 2 ani din momentul contaminării. Incubaţia este scurtă, dacă în organism a fost introdusă o cantitate mare de virus, dacă plaga este profundă şi în mai multe locuri şi dacă este localizată la cap (faţă) sau degete (regiuni bogate în filete nervoase).

Boala începe prin senzaţie de prurit sau parestezii (80% din cazuri) la locul de inoculare a virusului sau o modificare discretă inflamatorie a plăgii. Febra poate creşte la 39°, cu cefalee, o stare de rău general, anorexie cu greţuri şi vărsături, dureri în gît şi tuse seacă. Bolnavul devine anxios şi cu evidente modificări de caracter.

În *perioada de stare,* aspectul clinic cel mai frecvent este de rabie furioasă, caracterizată prin : importantă excitaţie psihomotorie (bolnavul este agitat, prezintă mişcări anormale). Sînt frecvente halucinaţiile şi convulsiile.

Hidrofobia, caracteristică numai omului, este o contractură dureroasă a musculaturii faringiene, la încercarea de a bea apă sau la vederea unui pahar cu apă sau la zgomotul unui robinet care curge, cu toate că setea este foarte vie.

Aerofobia este provocată de cel mai mic curent de aer, suficient pentru a produce spasmul de intensitate variabilă. Bolnavul este febril (38—39°) şi cu importantă interesare vegetativă : modificări de puls şi de tensiune arterială, respiraţie neregulată, transpiraţii abundente. Din cauza spasmelor, care se îndesesc, bolnavul nu mai poate înghiţi (îi curge saliva din gură) şi devine dispneic. În scurt timp, se instalează paraliziile (de tip ascendent) şi moartea survine în a 4-a sau în a 5-a zi. Cînd rabia (25% din cazuri) are aspectul de paralizie ascendentă (de tip Landry), moartea se produce în 6—10 zile (prin paralizie respiratorie şi insuficienţă circulatorie). Puncţia lombară arată un lichid cefalorahidian, cu o citologie relativ scăzută, în special mononucleare.

Rabia la copil are o evoluţie rapid mortală, deoarece muşcăturile sînt de obicei la faţă. Clinic, predomină tulburările de conştienţă şi afectarea bulbară.

Diagnostic. Acesta se bazează pe *datele epidemiologice* (muşcătura de animal turbat sau de animal suspect care a dispărut). În cazul în care animalul a fost omorît sau a murit, vor fi cercetate nevraxul, glandele salivare. Vor fi făcute prelevări din : cornul lui Ammon, bulb, măduvă, cerebel şi cortex cerebral.

Pentru *diagnosticul de laborator* se folosesc următoarele metode :

a) *Imunofluorescenţa directă.* Serul antirabic, marcat cu izotiocianat de fluoresceină, este aplicat pe zona de cercetat din sistemul nervos. Rezultatele se pot obţine după 2 ore de la prelevare, cu condiţia ca ţesutul să fie bine conservat (este pozitivă în 70—90% din cazuri).

b) Leziunile histopatologice ; unele sînt de aspectul unei meningoencefa-

Scanned with OKEN Scanner

lite (nespecifice), iar altele specifice (corpusculii Babeş-Negri din cornul lui Ammon).

c) *Inocularea intracerebrală* la şoarece produce o encefalită. După inoculare encefalul trebuie examinat prin imunofluorescenţă, după a 6-a zi de la inoculare şi după 12 şi 18 zile.

Tratament. Rabia declarată duce în mod sigur la *moarte* (nu se cunoaşte nici un caz de rabie vindecată). Bolnavul cu rabie trebuie internat într-un spital de boli contagioase. Camera de izolare va fi foarte sumar mobilată. După introducerea bolnavului în cameră, acesta va fi imediat imobilizat (cu centuri speciale sau, în lipsă, cu cearşafuri). Toate obiectele care au fost în contact cu bolnavul sînt dezinfectate şi dacă este posibil arse. Dezinfecţia se face continuu, iar cea terminală este obligatorie. Personalul de îngrijire va respecta riguros tehnica aseptică şi va purta mănuşi de cauciuc.

Ca medicaţie simptomatică, se folosesc numai deprimantele sistemului nervos central : *hidratul de cloral,* în clisme 4—6 g (2—3 clisme a 2 g/zi), la adult ; *morfina (Morfină),* în doză de 50—100 mg/zi, la adult ; *clorpromazina (Clordelazin,* Plegomazin) nu a dat rezultatele aşteptate, decît numai după doze toxice. Aceeaşi situaţie este şi pentru barbiturice.

Profilaxie. Măsurile profilactice rămîn mijlocul cel mai eficient în combaterea rabiei.

Plagă cu potenţial rabigen este considerată cea produsă de muşcătura unui animal turbat, suspect de turbare, omorît sau dispărut. Dintre animalele sălbatice, o atenţie deosebită se va acorda muşcăturii de vulpe, care trebuie considerată întotdeauna cu cel mai mare potenţial rabigen. Se vor lua în considerare soluţiile de continuitate ale tegumentelor, care au fost linse de un animal. Plaga cu potenţial rabigen trebuie insistent şi îndelung spălată cu apă şi săpun, sau cu soluţii de detergenţi (în acest caz, nu se va folosi săpunul) ; se pot face spălături cu alcool de 50—70%, cu bromură de cetrimoniu *(Bromocet),* soluţie 1%, sau cu tinctură de iod.

Cînd există o mare suspiciune că animalul muşcător este turbat, se face cauterizarea plăgii.

Plaga prin muşcătură nu se închide „per primam" şi va fi irigată permanent cu soluţiile arătate.

Se recomandă, ca în primele ore (de preferat după 12 ore) să se infiltreze în jurul plăgii ser antirabic purificat sau să se instileze acelaşi ser în plagă.

Profilaxia specifică cu ser antirabic şi vaccin antirabic se efectuează, luîndu-se în considerare următoarele criterii :

— dacă în regiunea, din care provine animalul muşcător, există sau nu rabie ;

— sediul leziunilor, profunzimea şi numărul lor (sînt mai periculoase leziunile la faţă, gît, degete) şi dacă regiunea muşcată a fost sau nu acoperită de îmbrăcăminte.

Animalul muşcător, cînd este posibil, va fi supravegheat clinic timp de 14 zile ; dacă a fost omorît sau a murit, se vor face toate cercetările de laborator din nevrax.

În mod practic, se procedează în felul următor :

— dacă animalul muşcător este sănătos şi este cunoscut, se face supravegherea veterinară timp de 14 zile ; dacă animalul, în acest interval de timp, rămîne sănătos, nu se

Scanned with OKEN Scanner

face nici un fel de profilaxie antirabică ;

— dacă animalul muşcător este suspect de rabie sau este sigur turbat, se aplică de urgenţă profilaxie antirabică cu ser antirabic şi cu vaccin antirabic ;

— dacă animalul este necunoscut sau a murit, se face profilaxie antirabică cu ser antirabic şi vaccin antirabic ;

— dacă animalul muşcător este sălbatic (vulpe, lup etc.) profilaxia antirabică se aplică de urgenţă, cu ser antirabic şi cu vaccin antirabic ;

— cînd muşcăturile sînt grave şi multiple sau sînt la cap, la gît, profilaxia se face cu ser antirabic, iar dacă animalul este cunoscut, se supraveghează animalul ; dacă animalul este necunoscut sau sălbatic sau a murit sau a fost omorît, se face ser antirabic şi vaccin antirabic.

Vaccinul rabic, folosit la noi în ţară, este o suspensie de 2%, în soluţie tamponată, de creier de şoarece nou-născut, infectat cu virus rabic fix şi inactivat cu betapropiolactonă. Produce o imunitate rapidă, dar de scurtă durată (6 luni pînă la 1 an). Se injectează subcutanat în regiunea abdominală periombilical, 2 ml zilnic la adult, şi 1 ml la copilul sub 10 ani, timp de 14 zile. După 80—90 de zile, se fac 2 inoculări de rapel cu vaccin rabic intradermic (0,25 ml). Dacă muşcăturile au fost profunde sau/şi multiple, în regiunea cefalică, şi deci cu mare risc rabigen, se fac 3 injecţii de rapel în a 24-a zi, în a 34-a zi şi în a 90-a zi de la începerea tratamentului.

Reacţii adverse. Vaccinul rabic produce reacţii adverse : reacţii alergice, encefalită, mielită (sau encefalomielită), polinevrită sau nevrite periferice. Aceste reacţii adverse sînt mai des înregistrate la bolnavii care au primit un număr mai mare de injecţii. Tratamentul reacţiilor adverse se face cu hormoni glucocorticoizi, deoarece substratul lor este alergic, prin sensibilizare la substanţa nervoasă din vaccin. Alteori, apar reacţii cutanate locale (în a 7-a sau a 8-a zi), cu sau fără adenopatii, febră, frisoane, mialgii şi tulburări gastrointestinale (tratamentul acestor tulburări se face cu analgetice, antitermice sau antihistaminice).

Serul antirabic (folosit pentru prima dată de Babeş în 1889) a fost reluat în profilaxia rabiei. Actualmente, serul antirabic disponibil este un ser eterolog preparat pe cal. Se administrează cît mai repede după muşcătură, înainte de începerea vaccinării antirabice, care se începe a 2-a zi după seroprofilaxie. Seroprofilaxia antirabică este indispensabilă după orice muşcătură de animal sălbatic sau de animal domestic, care se încadrează în normele expuse. Se administrează toată cantitatea o singură dată, în doză de 3—5 ml/kilocorp, după testarea în prealabil a sensibilităţii.

În caz de rabie, se iau următoarele măsuri :

Declararea şi izolarea obligatorie în spital ; se efectuează dezinfecţia continuă şi terminală ; se fac investigaţii minuţioase pentru depistarea tuturor persoanelor muşcate de acelaşi animal.

Măsurile împotriva rezervorului animal constau din captarea şi distrugerea cîinilor vagabonzi şi controlul sever al animalelor carnivore. Cîinele de casă va fi vaccinat antirabic obligatoriu şi sistematic.

Pentru a proteja anumite persoane expuse (veterinari, pădurari, muncitori de la ecarisaj, oameni de laborator care manipulează materialul

Scanned with OKEN Scanner

patologic), se face *imunizare preventivă* cu 3 doze de 0,25 ml de vaccin antirabic inoculat intradermic, la 3 săptămîni interval, cu rapel anual. Pentru a se asigura de o imunizare satisfăcătoare la o săptămînă de la ultima inoculare, se titrează anticorpii serici.

Rabia este boală de declarare obligatorie (nominală) şi de internare obligatorie în spitalul de boli transmisibile.

Bibliografie

ATANASIU P. şi colab. — *Gaz. méd. Paris*, 1969, 76, 4 271.

BALŞ M. G. şi colab. — *Presse méd.*, 1967, 36, 853.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires. Flammarion Médecine, Paris, 1972.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, New York, Londra, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit., medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de Médecine interne, cap. 193, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

LEPINE P. — *Gaz. méd. Paris*, 1968, 75, 1 379.

NEGOMIREANU T. — *Viaţa med.*, 1967, 9.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, Paris, 1977.

ŞTIRBU A. şi colab. — Microbiologia (Buc.), 1969, 2, 125.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Tifosul exantematic

Tifosul exantematic este o boală infecţioasă acută, epidemică transmisă de la om la om prin păduche. Omul este principalul rezervor de germeni în perioadele epidemice. La păduche, infecţia se transmite ereditar. Este o boală frecventă în regiunile temperate şi reci (apare de obicei la sfîrşitul iernii şi la începutul primăverii). Tifosul exantematic există numai cînd există şi pediculoză şi în special păduchele de corp.

Rickettsia prowazekii pătrunde în organismul uman în următoarele moduri :

— prin leziuni cutanate minime (scărpinat, zgîrieturi) sau prin leziuni mucoase ;

— prin înţepătura păduchelui, a cărui trompă a fost murdărită cu dejecţii de rickettsii (deoarece în glandele salivare ale păduchelui nu există rickettsii) ;

— prin pielea intactă.

Tablou clinic. *Incubaţia* bolii este de 12—15 zile. *Debutul* este brusc, cu frison puternic, febră 39—40°, rahialgii. Faciesul este congestionat, cu conjunctivele injectate şi tremurături linguale. Această simptomatologie durează 2—3 zile, putînd fi însoţită şi de scăderea temporară a temperaturii.

În *perioada de stare*, întreaga simptomatologie descrisă se accentuează, *febra* creşte la 40°, curba termică menţinîndu-se înaltă şi în platou (14—16 zile) şi scade în lizis în 2—3 zile. Pulsul este mic, neregulat, tahicardic ; tensiunea arterială este scăzută. Limba este uscată, „prăjită“, bolnavul are oligurie.

Erupţia apare în a 4-a sau a 5-a zi de febră, sub formă de macule, care foarte repede se transformă în pete purpurice sau peteşii. Erupţia apare în 1—2 zile, într-un puseu unic, cu tendinţă centrifugă. Este prezentă pe flancuri, abdomen, torace şi pe faţa interioară a braţelor şi coap-

Scanned with OKEN Scanner

selor. Nu apare niciodată pe faţă şi durează 10 zile.

Tulburările nervoase şi psihice sînt constante în tifosul exantematic. Cefaleea este intensă. Bolnavul este obnubilat şi uneori are delir ; urmează apoi o stare de prostraţie, adinamie, care duce în final la comă. Afectarea bulbului se manifestă cu disartrie şi tulburări de deglutiţie. Prezintă, de asemenea, tulburări de coordonare (bolnavul cu tifos exantematic are un mers ebrios). Este prezent un sindrom meningian discret ; L.C.R. este modificat de regulă (hipertensiv, şi cu 10—100 de elemente/mm^3, polinucleare şi mononucleare în proporţii variabile).

Evoluţie. Fără un tratament antiinfecţios cu antibiotice, tabloul bolii se agravează spre sfîrşitul săptămînii a 2-a şi bolnavul moare prin cord. După terapia cu antibiotice, febra scade la valori obişnuite în 48 de ore, împreună cu întreaga simptomatologie clinică, iar bolnavul reintră în convalescenţă.

Imunitatea lăsată de boală este solidă şi durabilă, dar nu pare solidă, deoarece în regiunile endemice reîmbolnăvirile pot merge pînă la 30%.

Complicaţii. Înainte de era antibioticelor, cele mai de temut erau suprainfecţiile cu piogeni (stafilococi, streptococi), cu diverse localizări : otite, parotidite septice, bronhopneumonii, septicemii. În formele severe de boală, apăreau escare şi gangrene ale extremităţilor (datorate arteritei şi frigului). Cea mai redutabilă sechelă a tifosului exantematic este arterita.

Formele clinice de boală sînt diverse : forma severă (hipertoxică), forma medie (descrisă) şi formele uşoare (cu întreaga simptomatologie foarte ştearsă). Formele inaparente nu au nici o manifestare clinică, dar sînt de o importanţă capitală epidemiologic.

Boala Brill-Zinsser este tifosul exantematic benign, sporadic, care poate să apară în sînul unei populaţii neparazitate. Clinic, se caracterizează prin : febră neregulată, foarte rar atingînd cifre foarte ridicate, complicaţii reduse, iar erupţia poate fi discretă sau absentă.

Diagnostic. *Datele epidemiologice* (prezenţa de paraziţi, prezenţa de focare sau de epidemie) şi *datele clinice* descrise sînt suficiente pentru confirmarea diagnosticului în caz de epidemie. *Datele de laborator* sînt decisive pentru confirmarea diagnosticului, mai ales în cazurile sporadice (boală Brill), şi anume : inoculare de sînge la cobai ; reacţii serologice (reacţia Weil-Felix şi reacţia de fixare a complementului).

Tratament. Antibioticul de elecţie este *tetraciclina (Tetraciclină),* pe cale orală, în doză de 2—3 g/zi, la adult, şi de 30—50 mg/kilocorp/zi, la copil. Tratamentul se continuă încă 5—6 zile de afebrilitate (tratamentul insuficient poate să ducă la recăderi). În lipsa tetraciclinei, se administrează *cloramfenicol (Cloramfenicol),* pe cale orală, în doză de 2—3 g/zi, la adult, şi de 50 mg/kilocorp/zi, la copil. Durata tratamentului este aceeaşi ca şi pentru tetraciclină.

Cînd calea orală nu este accesibilă se foloseşte rolitetraciclină *(Solvocilin,* Reverin), pe cale intravenoasă, în doză de 0,900—1,200 g/zi, sau în lipsă forma injectabilă de cloramfenicol *(Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu),* în doză de 3 g/24 de ore (1 g la 8 ore).

Terapia cu antibiotice trebuie aplicată precoce ; începută în săptămîna a 2-a de boală, duce la o remitere mai lentă a tulburărilor circulatorii sau hidroelectrolitice.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia intravenoasă (*Hidrocortizon hemisuccinat*, 300—600 mg/zi, la adult) are efecte favorabile în formele hipertoxice. Durata tratamentului pe această cale este de 3—4 zile.

Dezechilibrele hidroelectrolitice se corectează cu : soluţie de glucoză 10% (1 000—1 500 ml/zi) şi soluţie clorurosodică 0,9% (500 ml/zi) sub controlul diurezei. Pot fi folosite substanţele macromoleculare (*Dextran-70, Dextran-40*), 500 ml intravenos, în perfuzie lentă. Cordul va fi susţinut cu tonicardiace (*Deslanosid, Digoxin, Nidacil*). Împotriva febrei se folosesc antitermice (*Aminofenazonă, Acid acetilsalicilic, Acalor* etc.).

La nevoie, se utilizează sedative (*Diazepam*, fiole injectabile ; hidrat de cloral, în clisme medicamentoase).

Tratamentul infecţiilor bacteriene supraadăugate se face cu antibiotice.

O atenţie deosebită se va acorda profilaxiei suprainfecţiilor, prin curăţirea tegumentelor şi mucoaselor (în special a cavităţii bucale). Se va mobiliza bolnavul, pentru prevenirea escarelor.

Bolnavul trebuie îngrijit foarte atent, mai ales sub aspectul igienei corporale, al lenjeriei şi al spaţiului de spitalizare. Alimentaţia, la început hidrică, va fi ulterior echilibrată şi bogată caloric, avînd o importanţă deosebită în vindecarea bolnavului.

Profilaxie. Tifosul exantematic este o boală de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie, şi de tratament obligatoriu.

Depistarea bolnavilor şi izolarea lor trebuie să se facă cît mai precoce. Se efectuează o deparazitare intensă a bolnavului şi a efectelor lui. Suspecţii sînt, de asemenea, internaţi obligatoriu. Contacţii vor fi izolaţi 21 de zile (pentru controlul clinic şi de laborator). Focarul este supravegheat 90 de zile. Se vor depista, pe cît posibil, toate formele clinice de boală, ţinînd seama că sursa de infecţie este numai omul.

Combaterea energică a pediculozei se face prin igienă corporală şi vestimentară, şi prin utilizarea insecticidelor de contact (DDT, pulbere 10%).

În cadrul măsurilor faţă de masa receptivă, se foloseşte şi *vaccinarea antiexantematică* a populaţiei cu un vaccin cu rickettsii omorîte (1 ml de vaccin la 14 zile interval şi rapel după 6 luni).

Educaţia sanitară a populaţiei are rol deosebit pentru combaterea pediculozei, factor declanşator al epidemiei de tifos exantematic.

Bibliografie

BALŞ M. G. — *Med. Română*, 1947, *23*, 29.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

BUŞILĂ V. — *Rev. med.-chir., Iaşi*, 1961, 2, 413.

HARRISON R. T. — Principes de Médecine interne, cap. 175, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

PEREDERI S. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1963.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, 1966.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Febra Q

Febra Q este o boală infecţioasă produsă de *Coxiella burneti*. Aceasta are caracterele rickettsiilor, dar cu unele particularităţi : este rezistentă în mediul exterior, unde poate trăi ani de zile în excretele animalelor ; în apă rezistă 160 de zile, iar în lapte — 45 de zile. Toate tulpinile au

Scanned with OKEN Scanner

uniformitate antigenică, dar prezintă diferenţe de patogenitate. Febra Q este răspîndită pe tot globul, cu mici excepţii (Danemarca, ţările scandinave). Este o boală profesională, care apare la cei care lucrează în sectorul zootehnic, la muncitorii din abatoare şi la cercetătorii de laborator (care fac boala foarte uşor).

Rezervorul de infecţie este reprezentat de bovine, ovine, cabaline, rozătoare sălbatice. Omul se poate infecta : pe cale aeriană (praful contaminat cu rickettsii din grajduri) ; pe cale digestivă (ingestia de lapte crud) şi prin contact direct, cu animalul bolnav.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 18—20 de zile. *Debutul* este brutal, cu febră 39—40°, frisoane, transpiraţii, mialgii, artralgii, cefalee.

În *perioada de stare,* febra rămîne crescută 8—14 zile ; faciesul este congestionat şi bolnavul are dureri musculare intense. Plămînul este afectat (în 80% din cazuri), aspectul radiologic al pneumoniei fiind de „geam mat" (N. Nicolescu).

Evoluţia bolii este favorabilă, vindecarea obţinîndu-se în 7—20 de zile. Convalescenţa se caracterizează printr-o astenie intensă.

Complicaţii : endocardită, meningoencefalită, arterită, tromboflebită.

Diagnosticul se pune pe *date epidemiologice* (persoane care lucrează cu animale), *date clinice* (aspect de gripă severă cu afectarea pulmonară descrisă) şi *date de laborator* (izolarea rickettsiei, reacţia de aglutinare şi reacţia de fixare a complementului).

Tratament. Antibioticul de elecţie este *tetraciclina (Tetraciclină)* pe cale orală, în doză de 2—3 g/zi la adult, durata tratamentului fiind de 7 zile. De asemenea, este activ şi *cloramfenicolul (Cloramfenicol),* pe cale orală, în doză de 2 g/zi, la adult, timp de 7 zile. După administrarea tratamentului cu antibiotice, febra scade în 48 de ore, urmată de vindecarea bolii.

Terapia antitermică *(Aminofenazonă, Acid acetilsalicilic* etc.) şi analgezică *(Algocalmin, Antinevralgic* etc.) va fi folosită la nevoie.

Repausul la pat durează 6—7 zile, urmat de un repaus relativ de scurtă durată (după terminarea bolii). Alimentaţia este completă şi variată.

Profilaxie. Febra Q este boală de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie şi de tratament obligatoriu. Produsele patologice provenite de la bolnav (spută, sînge, excrete) vor fi dezinfectate continuu.

Febra Q fiind o boală profesională, este necesar să fie depistată precoce la animale, iar personalul expus să fie protejat (supraveghere permanentă a sectorului zootehnic, educaţie sanitară intensă). Va fi interzis consumul de lapte nefiert sau nepasteurizat.

Bibliografie

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

CRĂCEA E. şi colab. — *Arch. roum. Path. exp.,* 1968, 27, 665.

HARRISON N. şi colab. — Principes de médecine interne, cap. 175, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

NICOLESCU N. şi colab. — *Viaţa méd.,* 1963, 7, 353.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Febra butonoasă

Febra butonoasă este boală infecţioasă determinată de *Rickettsia conori*, transmisă la om prin căpuşe. Boala este răspîndită mai ales în ţările din jurul Mediteranei, şi în ţările din jurul litoralului Mării Negre (România, Bulgaria, U.R.S.S.), şi pe ţărmul Mării Caspice. În ţara noastră, boala a apărut numai la Constanţa şi în Bucureşti şi a dispărut de peste 15 ani.

Rezervorul de virus este cîinele, care face o boală inaparentă sau uşoară, dar sîngele acestuia este virulent. Agentul vector este căpuşa *Rhipicephalus sanguineus,* la care transmiterea se face ereditar şi care transmite boala la om. Omul poate fi infectat incidental, prin înţepătură sau strivirea căpuşei pe tegumente, cu care ocazie se pun în libertate rickettsiile. Pătrunderea lor în organism se face prin tegumentul înţepat sau prin escoriaţii sau prin mucoasa conjunctivală (frecare la ochi cu mîna contaminată de rickettsii, rezultate din strivirea căpuşei).

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 6—8 zile. *Debutul* este brusc, cu frisoane, febră 39—40°, cefalee, astenie, dureri musculare. Faciesul este congestiv şi mucoasele conjunctivale intens hiperemiate.

Poarta de intrare este marcată de escara sau „pata neagră", localizată pe tegumentele descoperite sau în locuri unde a migrat căpuşa pe sub haine (plicile inghinale şi fesiere, organe genitale, trunchi, în spatele urechii şi în regiunile axilare). Este în general unică, nedureroasă, cu aspect policiclic.

După 4 zile de la începutul bolii, apare *erupţia,* sub formă de : puseuri succesive de elemente eritemato-papulo-nodulare, localizate pe trunchi, faţă, pielea capului, dar cel mai frecvent pe membre, cuprinzînd palmele şi plantele. Elementele eruptive sînt nedureroase. Erupţia păleşte după 10—12 zile de boală şi dispare în convalescenţă. În cursul bolii, se înregistrează astenie, cefalee, febră, uneori agitaţie.

Boala durează 10—14 zile, vindecarea urmînd de regulă. Copilul face forme mai scurte de boală (sub 10 zile), cu o erupţie mai discretă. Bătrînii fac forme mai severe.

Complicaţii (rare) : pneumonie, flebită, nefrită, arterită.

Diagnosticul se face pe *date epidemiologice* (regiune endemică, cîine parazitat cu căpuşe) ; *date clinice* (expuse) şi *date de laborator* (reacţia de fixare a complementului cu antigen specific de *R. conori).* Reacţia Weil-Felix este pozitivă numai în convalescenţă pentru Proteus OX_{19} şi OX_2. Izolarea rickettsiei se face pe cobai, inoculat intraperitoneal cu sînge recoltat de la bolnav în perioada febrilă.

Tratament. Antibioticul de elecţie este *tetraciclina (Tetraciclină),* în doză zilnică de 2—3 g/zi, la adult, timp de 5—7 zile. Se poate folosi şi *cloramfenicolul,* 2 g/zi, la adult, timp de 5—7 zile.

Profilaxie. Febra butonoasă este boală de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie şi de tratament obligatoriu. Se va depista sursa de infecţie, contacţii şi rezervorul de infecţie (cîine, căpuşe). Se face o dezinsecţie cu DDT pentru distrugerea căpuşelor şi controlul cîinilor.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

COMBIESCU D. şi colab. — *Stud. cercet. Inframicrobiol.*, 1953, *4*, 99.
HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.
PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, 1977.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Tetanosul

Tetanosul este o boală infecţioasă acută, determinată de exotoxina bacilului tetanic *(Clostridium tetani)*, strict anaerob. Infecţia rămîne cantonată la poarta de intrare (cutanată, ombilicală, uterină etc.).

Etiopatogenie. *Bacilul tetanic* produce o exotoxină difuzibilă neuromuscular şi sporulează. Este un bacil grampozitiv, strict anaerob, care formează spori la unul din capete („aspect de rachetă"). Sporii apar pe culturi sau în natură, după 36 de ore, fiind foarte rezistenţi în mediul exterior la adăpost de soare, sînt rezistenţi şi faţă de unele antiseptice. În natură sînt răspîndiţi în pămînt (germen teluric), ca : grădini, păşuni (terenuri care au fost cultivate), praf (de pe stradă, din casă sau chiar din sălile de operaţie). Sporii se găsesc în intestinul unor animale (în special la cal, la bovine, la ovine etc.) şi adesea la om. A fost izolat, uneori, în pulberea de sulfamidă sau, excepţional, în catgutul întrebuinţat în chirurgie. Cînd condiţiile sînt favorabile (modificări tisulare, corpi străini, anaerobioză, epanşamente sanguine etc.), sporul se transformă în forma vegetativă (bacilul tetanic), care este capabil să producă toxină. Formele vegetative nu au o rezistenţă deosebită comparativ cu alţi germeni. Bacilul produce două toxine : *hemolizina* (care nu prezintă importanţă clinică) şi *tetanospasmina* (toxina tetanică), care produce tabloul clinic de tetanos. Are greutate moleculară 67 000. Toate toxinele tetanice sînt identice antigenic, astfel încît antitoxina le neutralizează pe toate.

Bacilul tetanic este mai răspîndit în ţările cu populaţie foarte densă, climat cald şi umed şi în pămînturile bogate în substanţe organice. În fiecare an, în lume sînt înregistrate 300 000—5 000 000 de cazuri, cu o mortalitate de 45%.

Bacilul tetanic nu este invaziv, infecţia rămînînd cantonată la *poarta de intrare*, care poate fi variată.

— *Plăgile cutanate*, profunde, suprainfectate cu germeni aerobi, murdărite cu pămînt sau care conţin corpuri străine (aşchii, resturi de haine etc.) reprezintă de cele mai multe ori poarta de intrare.

— *Plăgile chirurgicale* postoperatorii, după intervenţii pe intestin (din cauza prezenţei sporilor tetanici în intestinul omului) constituie foarte rar poarta de intrare a tetanosului. Extrem de rar, s-a constatat prezenţa sporilor tetanici în catgut. De asemenea, s-au descris cazuri de tetanos după operaţii asupra unui focar vechi de fractură.

— Uterul reprezintă poarta de intrare în *tetanosul obstetrical* post partum sau post abortum.

— După injecţii făcute fără respectarea regulilor de asepsie (mai ales cu chinină sau la toxicomani), s-au descris cazuri de tetanos.

— Cordonul ombilical, în cazul unor naşteri în condiţii primitive cînd secţionarea cordonului ombilical s-a făcut cu instrumente nesterile, murdărite cu pămînt sau fecale de vite

Scanned with OKEN Scanner

poate constitui poarta de intrare pentru tetanosul nou-născutului.

— Arsurile, otita medie, infecţiile dentare, ulcerele varicoase etc. pot constitui foarte rar porţi de intrare pentru tetanos.

Producerea de toxină în plagă, după transformarea sporilor în forme vegetative, este favorizată de necroza ţesuturilor, de prezenţa corpilor străini, a sărurilor de calciu şi de suprainfecţia asociată, care scade potenţialul de oxidoreducere. Infecţia tetanică interesează întreg organismul, deoarece *toxina tetanică* (tetanospasmina), difuzează de-a lungul nervilor şi pe cale sanguină. Tetanospasmina acţionează pe sinapsa interneuronală a căilor inhibitoare şi a neuronilor motori, pentru a bloca inhibiţia spinală. Astfel se explică rigiditatea musculară generalizată, deoarece de la periferie ajung la sistemul nervos central stimuli aferenţi neinhibaţi. Dacă intensitatea stimulilor este foarte mare, apar crize spasmodice. Toxina ajunsă în sistemul nervos central, se fixează pe centrii motori ai măduvei spinării (fixarea se face pe unele gangliozide ale membranelor sinoptice ganglionare, formînd un complex stabil). Toxina tetanică (tetanospasmina) poate să acţioneze şi direct pe fibra musculară, care se contractă, şi pe sistemul nervos vegetativ simpatic.

Efectele minore sau majore ale toxinei tetanice sînt complet reversibile (vindecare fără sechele) şi nici nu se decelează leziuni anatomopatologice caracteristice tetanosului.

Tablou clinic. *Incubaţia* variază între 6 şi 15 zile (greu de determinat cînd plaga trece neobservată). Incubaţia poate fi modificată, în sensul prelungirii ei, printr-o seroprofilaxie insuficientă sau printr-o vaccinare incompletă. Cu cît incubaţia este mai scurtă (2—3 zile), cu atît prognosticul este mai grav.

Debutul bolii se face cu *trismus* (contractura muşchilor maseteri, care împiedică deschiderea gurii). De obicei, orice trismus trebuie considerat de origine tetanică, pînă în momentul cînd alte cauze sînt decelate. Contractura se întinde la faringe (produce disfagie, nedureroasă) şi la faţă, unde ridurile sînt accentuate. Bolnavul prezintă un aspect de rîs „sardonic".

În *perioada de stare,* contractura se extinde la trunchi şi la membre. În cîteva zile, apare *contractura generalizată,* permanentă. La examenul obiectiv, se înregistrează trismus, contractura feţei şi a gîtului. Contractura se extinde în continuare la muşchii trunchiului, la muşchii abdominali („abdomen de lemn") şi la muşchii vertebrali (fixează rahisul în arc de cerc sau rectiliniu). *Contracturile paroxistice* apar pe fondul contracturii permanente şi generalizate. Sînt spontane sau provocate (lumină, zgomot, atingeri, injectări de medicamente). Crizele paroxistice, de durată variabilă, produc întărirea contracturii tonice, nerespectînd faţa. Sînt foarte dureroase. Pot afecta respiraţia prin blocarea toraco-diafragmatică şi prin spasm laringian (spasm glotic) cu moarte prin asfixie sau leziuni nervoase ireversibile, din cauza anoxiei. Bolnavul este aproape întotdeauna conştient şi lucid.

Bolnavul prezintă tahicardie şi hipertensiune arterială. Deshidratarea şi acidoza sînt semne de prognostic sever. Tetanosul nu este o boală febrilă (cînd apare febra poate fi pusă pe seama deshidratării sau a suprainfecţiei). De obicei, există oligurie, retenţie de urină, constipaţie şi tulburări respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia bolii este de obicei severă, din cauza numeroaselor incidente şi accidente, care menţin mortalitatea în jur de 30—35% sau mai mult. Gravitatea tetanosului nu poate fi bine stabilită : sînt cazuri care iniţial au o alură uşoară şi care se agravează brusc şi cazuri grave, care evoluează ulterior favorabil.

Complicaţiile sînt datorate terenului, metodelor actuale de terapie, folosite pentru combaterea contracturilor, a tulburărilor respiratorii sau chiar cauzate de boală.

— Complicaţii respiratorii : apnee, spasm de laringe, blocaj toracic sau astuparea bronhiilor prin hipersecreţii.

— Complicaţii cardiovasculare : flebita membrelor inferioare, colaps, embolii pulmonare, stop cardiac.

— Complicaţii digestive : hemoragii digestive, vărsături, constipaţie.

— Alte complicaţii : tulburări metabolice, accidente renale cu anurie ; rupturi musculare şi smulgeri osoase ; escare de decubit.

— Complicaţii bacteriene : infecţii pulmonare, urinare, septicemie cu stafilococ sau cu bacili gramnegativi (hospitalism infecţios). Apar după traheostomie, cateterism venos sau sondă vezicală.

Forme clinice : tetanosul generalizat (forma acută, forma subacută, forma frustă) ; tetanosul localizat al membrelor (apare la vechii vaccinaţi sau la cei care au primit o terapie insuficientă) ; tetanosul cefalic.

Clasificat după poarta de intrare se disting : tetanosul cutanat, tetanosul post partum şi post abortum, tetanosul după injecţii, tetanosul ombilical.

Diagnostic. *Tabloul clinic* este suficient pentru diagnostic, fără să fie nevoie de confirmarea bacteriologică. În 30% din cazuri, poate fi izolat bacilul tetanic de la poarta de intrare.

Prognosticul şi gravitatea bolii depind de : vîrsta bolnavului (la bolnavii peste 60 de ani, mortalitatea este de 20—25 de ori mai mare decît la tineri), poarta de intrare, durata incubaţiei şi a generalizării, frecvenţa şi durata spasmelor, intensitatea tulburărilor respiratorii, starea anterioară a aparatului cariovascular. Mortalitatea generală este de 40—60%.

Tratament. Tetanosul este o boală de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie şi de tratament obligatoriu. Tratamentul este de urgenţă (deoarece evoluţia bolii nu poate fi prevăzută) şi trebuie să ţină seama de severitatea bolii. În toate cazurile, bolnavii vor fi internaţi în servicii de specialitate, la cea mai mică suspiciune clinică.

Tratamentul porţii de intrare (pentru îndepărtarea bacililor tetanici cantonaţi la poarta de intrare). Dacă poarta de intrare este minimă sau cicatrizată, nu necesită îngrijiri speciale. În cazul unor plăgi anfractuoase, se face toaleta chirurgicală atentă şi minuţioasă (excizia ţesuturilor necrozate şi devitalizate, deschiderea plăgii, îndepărtarea corpilor străini şi spălare permanentă cu soluţii saline). Este interzisă suturarea „per primam" a plăgilor cu potenţial tetanigen. Sînt interzise intervenţiile chirurgicale mutilante. Orice act chirurgical trebuie efectuat sub antibioticoterapie şi seroterapie. Se recomandă ca în plagă să se pulverizeze *mafenid* (Sulfamylon, Marfanil) sau *sulfatolamidă* (Marbadal), chimioterapice cu acţiune asupra anaerobilor. O condiţie importantă să fie reţinută : măsurile chirurgicale să fie făcute după o sedare bună a bolna-

Scanned with OKEN Scanner

vului și după administrarea de antitoxină.

Antibioticoterapia sistematică este necesară în cursul tetanosului pentru următoarele rațiuni : împiedică dezvoltarea bacilului tetanic ; combate suprainfectarea porții de intrare ; previne și combate infecțiile pulmonare și urinare. De obicei, se administrează penicilină G în doză de 4 000 000—8 000 000 U.I./zi, în perfuzie intravenoasă și intramuscular, timp de 10 zile.

În privința folosirii antibioticelor, se pare că efectul lor este mai ales profilactic ; în privința acțiunii curative efectele sînt îndoielnice.

Seroterapia curativă. Anticorpii nu pot anihila toxina fixată pe celulele nervoase. Constatările din decursul anilor au arătat că administrarea precoce de antitoxină tetanică (fie imunoglobulină umană specifică antitetanos, fie ser antitetanic eterolog) a redus mortalitatea formelor de intensitate ușoară și medie. Gammaglobulinele umane specifice sînt superioare serului eterolog, deoarece perioada de înjumătățire este de 25 de zile, și o doză de 3 000—6 000 U.I. administrată intramuscular este suficientă. Nu dau reacții de sensibilitate și se injectează o singură dată. Nu sînt totdeauna disponibile și au costul ridicat.

Serul antitetanic (Ser antitetanic purificat și concentrat) este folosit în doză de 100 000—200 000 U.I. Este obligatorie testarea sensibilității și eventuala desensibilizare. Cam 1/3 din doza totală de ser antitetanic se administrează intravenos în perfuzie, cu precauții deosebite (vezi la cap. „Difteria“ administrarea intravenoasă a serului antidifteric). Din doza totală, 2/3 se administrează intramuscular (o parte se folosește pentru infiltrarea regiunii plăgii, dacă este accesibilă, iar restul se administrează în regiunea coapsei).

Bolnavul trebuie supravegheat atent, pentru a sesiza reacțiile anafilactice (25% din bolnavi fac reacții alergice întîrziate).

Vaccinarea antitetanică (Anatoxină tetanică nativă, Anatoxină tetanică purificată și adsorbită) este necesară, deoarece tetanosul nu conferă o imunitate naturală.

Anatoxina tetanică nativă se administrează în altă regiune decît serul eterolog, 2 ml intramuscular la adult, repetată de 4—5 ori la 2—3 zile, sau prima inoculare este de 1 ml, urmată timp de 9 zile de administrarea de 0,5 ml/zi de anatoxină tetanică nativă.

Anatoxina tetanică purificată și adsorbită (ATPA) se administrează intramuscular în 3 injecții de 0,5 ml, la interval de 14 zile.

Tratamentul contracturilor. Izolarea bolnavului trebuie să se facă într-o cameră individuală, cu liniște desăvîrșită în ambianță și puțin luminoasă. Aceste calități completează, în mod fericit, terapia sedativă. Bolnavul nu va fi mișcat exagerat, ci numai pentru strictul necesar.

Medicamentele decontracturante acționează foarte eficace în tratamentul tetanosului, scopul fiind relaxarea musculară. Pînă în momentul de față nu există un medicament ideal, care să combată contracturile paroxistice (numărul și intensitatea lor), să fie un bun sedativ (pentru diminuarea efectelor stimulilor senzoriali), să nu deprime respirația, să aibă acțiune rapidă și de lungă durată (să poată fi administrat la intervale mari).

Această medicație reprezintă tratamentul de bază al tetanosului, conducînd în mod obișnuit la menținerea vieții și la recuperarea bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Diazepamul (Diazepam) este un bun sedativ şi relaxant central al musculaturii. Acţiunea lui se instalează repede fără să deprime respiraţia. Efectele deprimante ale medicamentului asupra circulaţiei sînt slabe (motiv pentru care eficienţa este deosebită în formele medii de boală).

Doza, la adult, în 24 de ore, este în jur de 5 mg/kilocorp ; se administrează intermitent sau în perfuzie intravenoasă continuă, în raport cu forma de boală şi cu starea clinică a bolnavului. Dacă este necesar, cantitatea administrată parenteral poate fi crescută introducînd diazepam pe sonda nazogastrică.

Fenobarbitalul (Fenobarbital) se administrează, la adult, în doză de 0,200 g (1 fiolă) de 2—3 ori pe zi, intramuscular ; doza, la copil, este de 6—10 mg/kilocorp/zi, divizată în 3—4 prize. În formele severe şi cu contracturi frecvente, nu poate fi folosit numai fenobarbitalul, deoarece ar trebui administrate doze foarte mari, care provoacă tulburări respiratorii şi comă. Aceste observaţii îndreptăţesc folosirea miorelaxantelor în asociere cu barbituricele, pentru tratamentul formelor medii şi severe de tetanos.

Hidratul de cloral se foloseşte sub formă de clismă medicamentoasă, cantitatea pentru o clismă fiind de 2—3 g la adult de repetat la intervale de 8 ore, doza totală pe zi variind între 6 şi 8 g la adult.

Clorpromazina (Clordelazin, Plegomazin) se administrează, la adult, în doză de 200—300 mg/zi, intramuscular, divizate în prize la 4—8 ore interval ; doza, la copil, este de 4—10 mg/kilocorp/zi. Se asociază cu fenobarbitalul, deoarece au efecte sinergice. Studiile electromiografice au arătat că fenotiazinele duc la relaxarea generală, fără să influenţeze conştienţa şi respiraţia.

Au mai fost folosite ca miorelaxante : *meprobamatul (Meprobamat)* administrat în doză de 0,4 g la 3—4 ore, la adult, şi 0,050—0,100 g, la copil, intramuscular. Folosirea pe cale orală este redusă. Sedarea este considerată bună, dacă bolnavul este liniştit şi într-o stare cît mai apropiată de somnul normal (din care poate fi uşor trezit) ; să nu aibă contracturi paroxistice sau dacă apar să nu se producă decît la stimuli foarte puternici.

Dacă contracturile paroxistice sînt foarte puternice şi de lungă durată, se recomandă blocajul neuromuscular prin curarizante : d-tubocurarină, galamina (Flaxedil), succinilcolina. În acest caz, este obligatorie asigurarea respiraţiei asistate într-o secţie de terapie intensivă cu personal competent. Curarizantele au marele neajuns că sînt histaminoeliberatoare, dau tulburări vegetative (în special colapsul grav) şi favorizează complicaţiile pulmonare.

Tuturor bolnavilor cu tetanos trebuie să li se facă o minuţioasă toaletă a căilor respiratorii : aspirarea permanentă a secreţiilor şi, la nevoie, oxigen (umidificat). Menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii are rol fundamental în tratamentul tetanosului.

Traheostomia este utilă în cazurile grave, deoarece protejează bolnavul împotriva asfixiei prin laringospasm şi permite ventilaţia asistată. Nu este o intervenţie de rutină. Dacă există retenţii bronşice abundente, care îngreuiază respiraţia, se recomandă traheostomia, făcută cu toate normele de asepsie şi după o bună sedare (eventual narcoză). Aerul pe care-l va insipra bolnavul trebuie umidificat, iar secreţiile bronşice aspirate cu

Scanned with OKEN Scanner

regularitate. Asistarea respiratorie mecanică, pe cale endotraheală, va completa traheostomia, în tetanosul sever.

Asigurarea hidroelectrolitică şi calorică. Echilibrul metabolic şi energetic va fi asigurat pe toată durata acută, a oricărei boli care depăşeşte o lună. Aportul caloric este de 3 000—5 000 de calorii/zi. Aportul hidric este, de obicei, mare (3—5 litri/24 de ore), folosind calea orală, cînd este posibil (prin sondă oro- sau nazofaringiană), sau pe cale parenterală, administrînd : soluţie glucozată 10%, soluţie clorurosodică 0,9%, soluţii de aminoacizi etc. Se introduc cantităţi mari de sodiu, la bolnavii cu transpiraţii abundente.

Bolnavul trebuie urmărit cu grijă deosebită pentru prevenirea escarelor de decubit (lenjeria bine întinsă, colaci de cauciuc, pulbere de talc). Se vor evita : atitudinile vicioase (mobilizare pasivă, dar blîndă), constipaţia (oleu de parafină, magnezia usta şi lactoză în părţi egale, administrate pe sonda oro- sau nazogastrică), retenţia de urină (sondă permanentă în circuit închis). Periodic, se introduce prin sondă intravezical soluţie de kanamicină (10—20 mg) sau de streptomicină (10—20 mg), pentru prevenirea infecţiei urinare.

Boala serului, care poate să apară după 4—8 zile de la administrarea de ser eterolog, se tratează cu corticoizi, la început pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat,* 200 mg × 2/zi), apoi pe cale orală *(Prednison,* 1 mg/kilocorp/zi). Se pot folosi, cu rezultate bune, şi antihistaminicele *(Romergan, Nilfan* etc.).

Profilaxie. Bacilul tetanic fiind ubicvitar, singura prevenire este *vaccinarea cu anatoxină tetanică,* aplicată întregii populaţii.

Se recomandă să se folosească forma adsorbită de anatoxină *(Anatoxină tetanică purificată şi adsorbită),* deoarece induce o cantitate mare de anticorpi şi pentru o durată îndelungată. Eşecurile vaccinării sînt foarte rare.

Vaccinarea primară (primovaccinarea) constă din administrarea a 3 doze de vaccin diftero-tetano-pertussis : doza I la vîrsta de 3 luni ; doza a II-a după 30 de zile de la doza I ; doza a III-a după 30 de zile de la doza a II-a.

Revaccinarea I se face cu 0,5 ml vaccin diftero-tetano-pertussis după 6 luni după doza a III-a din primovaccinare.

Revaccinarea a II-a se face cu 0,5 ml vaccin diftero-tetano-pertussis după 18 luni de la revaccinarea I.

Revaccinarea a III-a se face cu 0,5 ml vaccin diftero-tetanic la vîrsta de 6—7 ani.

Revaccinarea a IV-a se face cu 0,5 ml vaccin diftero-tetanic la vîrsta de 13—14 ani.

La adult, vaccinarea primară se face cu 2 doze de 0,5 ml anatoxină tetanică purificată şi adsorbită (ATPA) la interval de 4—6 săptămîni. Revaccinarea I se face cu 0,5 ml ATPA la 1 an de la vaccinarea primară. Revaccinarea a II-a se face cu 0,5 ml ATPA la 5 ani de la revaccinarea I.

Gravidele, care nu au fost vaccinate, vor fi imediat vaccinate complet ; cele care au fost vaccinate vor primi numai 0,5 ml ATPA ca rapel.

Profilaxia antitetanică de urgenţă în cazul unei plăgi :

— Curăţirea şi dezinfecţia plăgii.

— La persoanele *vaccinate* (cu 5 ani în urmă), se face toaleta plăgii ; dacă există risc tetanigen, profilaxia este complexă : penicilina G, în dozele enunţate, timp de 7—10 zile ;

Scanned with OKEN Scanner

ATPA — 0,5 ml intramuscular profund sau anatoxină tetanică nativă 2 ml subcutanat. Dacă plăgile sînt multiple, anfractuoase şi cu mare risc tetanigen se face ser antitetanic purificat şi adsorbit 10 000 U.I. plus imunizarea activă, ca şi cînd bolnavul nu ar fi fost vaccinat.

La cei *incomplet vaccinaţi* sau *nevaccinaţi*, se face toaleta plăgii ; vaccinarea rapidă cu anatoxină nativă sau cu ATPA (0,5 ml şi încă 2 doze la 14 zile interval, cu rapel la 1 şi 5 ani) şi penicilină G. Dacă plaga are un mare potenţial tetanigen, se face ser antitetanic.

Bibliografie

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BUŞILĂ V. şi colab. — *Pediatria (Buc.)*, 1956, *4*, 353.

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

CĂRUNTU F. — *Viaţa med.*, 1967, *17*, 1, 197.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, New York — Edinburgh — Livingstone, Londra, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de Médecine interne, cap. 152, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

PĂUN L. — Terapia intensivă în bolile infecţioase, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, 1977.

POPESCU G. — *Microbiologia (Buc.)*, 1969, 6, 517.

SPÎNU I., BITTNER J. — Tetanosul, Edit. medicală, Bucureşti, 1975.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

VOICULESCU M., VALERIU A. — *Med. Welt (Berl.)*, 1968, 19, 1 749.

Infecţia cu anaerobi. Gangrena gazoasă

Infecţii cu anaerobi. Aceste infecţii au devenit de importanţă secundară după descoperirea penicilinei (prescrisă obişnuit pentru alte boli, previne infecţiile grave cu anaerobi), cu excepţia grupului *Ristella*, care rezistă la numeroase antibiotice.

Germenii anaerobi sînt clasificaţi în două grupe :

1) *Germeni anaerobi sporulaţi, toxigeni*, de origine telurică, care pătrund în organism prin efracţie, sau prin ingestie.

a) *Efracţia accidentală* (traumatisme, avorturi septice, înţepături) pot produce : gangrene (gangrenă gazoasă), septicemii, toxiinfecţii (tetanosul).

b) *Ingestia de alimente contaminate* produce : intoxicaţii alimentare simple (Cl. perfringens) ; intoxicaţii prin toxină deja formată (botulismul).

Anaerobii sporulaţi sînt toxigeni şi acţionează prin toxinele lor solubile (necrozante, hemolitice) : de ex. *Cl. perfringens* (saprofit al căilor naturale ale omului), agentul cel mai de temut al septicemiilor post abortum. Toxina lui produce, după cîteva ore, hemoliză intravasculară şi icter, anemie şi anurie, cu importanţă prognostică deosebită.

Agenţii gangrenei gazoase : *Clostridium septicum, Clostridium histoliticum, Clostridium oedematiens.*

2) *Germeni anaerobi, nesporulaţi.* Sînt saprofiţi ai cavităţilor naturale şi ai tubului digestiv al omului. Devin patogeni, în caz de scădere a mijloacelor de apărare ale

Scanned with OKEN Scanner

organismului sau de leziuni ale mucoasei. Aceşti germeni acţionează prin virulenţa lor, dar nu prin toxigeneză : coci (streptococi şi stafilococi anaerobi) ; bacili *(Spherophorus, Ristella,* cu mare rezistenţă la antibiotice ; produc septicemii, punctul de plecare fiind obişnuit o tromboflebită).

Gangrena gazoasă. Este manifestarea cea mai severă a infectării unei plăgi, arsuri sau prin altă soluţie de continuitate, produsă de germeni din genul *Clostridium.* Este o complicaţie gravă, mai ales a plăgilor de război. Germenii se înmulţesc, din cauza distrugerilor musculare foarte mari şi a tulburărilor de irigaţie sanguină. Sînt rar întîlnite astăzi, dar sînt posibile după injecţii cu medicamente vasoconstrictoare (de ex., adrenalina). Pot surveni şi după intervenţiile pe tubul digestiv. Este necesar să se cunoască cu precizie primele semne ale infecţiei şi condiţiile de producere, pentru instituirea tratamentului rapid, deoarece prognosticul este foarte grav.

Tablou clinic. Gangrena gazoasă se caracterizează printr-o *miozită necrotică* cu extensie rapidă, *edem, formarea de gaze, toxemie severă.* În lipsa tratamentului, mortalitatea este de 100%. *Incubaţia* este cuprinsă între 6 ore şi 6 zile. Plaga devine dureroasă, în mod brusc şi se tumefiază. Din plagă, se scurge un lichid seros fetid. Pielea este violacee şi cianotică. Anaerobii produc gaz, astfel încît apare *emfizemul subcutanat* (semn major al gangrenei gazoase). Evoluţia este rapidă, întinzîndu-se în suprafaţă şi în profunzime ; apar crepitaţiile. Radiografierea părţilor moi pune în evidenţă gaz în spaţiul subcutanat. Toxemia mare duce la alterarea stării generale : *febră* (mică sau chiar hipotermie), deshidratare, oligoanurie, tahicardie, colaps circulator şi *şoc,* icter, astenie intensă.

Evoluţie. În cazul în care nu se face tratamentul antiinfecţios, moartea survine în 48 de ore de la începutul bolii (mortalitatea este 100%). În cazurile tratate, mortalitatea este de 30—40% din îmbolnăviri.

Diagnosticul este îndeosebi *clinic,* fără să se aştepte confirmarea *bacteriologică,* care apare tîrziu (izolarea germenului din sînge sau din plagă, este numai de interes retrospectiv).

Tratamentul trebuie efectuat conform unor reguli, fără de care succesul nu poate fi asigurat :

— este de extremă urgenţă (în momentul cînd se constată crepitaţia gazoasă) ;

— tratamentul este complex : chirurgical, antitoxic, antimicrobian şi de susţinere, toate aplicate concomitent.

Intervenţia chirurgicală constă în debridarea largă a plăgii şi incizii largi ale ţesutului necrozat (chiar rezecţia acestor ţesuturi). Plaga se lasă deschisă ; dacă aceasta este la membre, se recomandă amputaţia.

Antibioticoterapie se face cu penicilină G, în doze mari : 1 000 000—2 000 000 U. I. intravenos, apoi 12 000 000—14 000 000 U.I., în decurs de 24 de ore, intramuscular. Bolnavilor sensibilizaţi la peniciline, li se administrează *eritromicină,* în doză zilnică de 2,4 g, repartizată în prize egale şi la intervale de timp egale. La nevoie, este utilă folosirea cloramfenicolului. Tratamentul antimicrobian durează 5—7 zile.

Seroterapia specifică antigangrenoasă (Ser antigangrenos polivalent purificat şi concentrat) se administrează cît mai urgent intravenos (1/3) şi intramuscular.

Scanned with OKEN Scanner

Se corectează tulburările hidroelectrolitice şi se tratează colapsul şi şocul. Administrarea de oxigen hiperbar, dacă este posibil, prezintă reale avantaje (inciziile şi extirpările de ţesuturi vor fi mult reduse în această situaţie).

Profilaxia constă din îngrijirea plăgilor, îndepărtarea ţesuturilor necrozate şi îndepărtarea corpilor străini incluşi în plagă. Plaga, tratată chirurgical, nu trebuie închisă „per primam". Se administrează penicilină G (500 000—600 000 U.I. la 6 ore), timp de 7 zile. Cei sensibilizaţi la penicilină vor fi trataţi cu *eritromicină* sau cu *cloramfenicol* (la nevoie). La marii traumatizaţi, se foloseşte profilactic serul antigangrenos polivalent.

Bibliografie

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Ed. Flammarion, 1972.

BITTNER J. şi colab. — *Microbiologia (Buc.)*, 1966, *5*, 391.

CHRISTIE A. B. — Infectious diseases, London, 1974.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, ed. a VII-a, Cao. 154.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Antraxul

Antraxul (cărbunele) este o infecţie bacteriană, determinată de *Bacillus anthracis*, transmisă de la animalele domestice sau sălbatice prin contact direct şi, foarte rar, prin vectori. Boala la om poate să se manifeste sub formă de cărbune cutanat (extern) sau cărbune visceral (cu determinări pulmonare, meningiene, digestive) de gravitate excepţională.

Bacilul cărbunos este subţire, grampozitiv, imobil, cu capetele tăiate drept. Se cultivă uşor pe mediile obişnuite şi face spori pe mediile sărace (perpetuînd virulenţa germenului). Toţi oamenii sînt receptivi la infecţia cărbunoasă, boală care afectează în majoritatea cazurilor ierbivorele. Acestea, dar mai ales produsele lor (carne, lînă, piele etc.) sînt sursele de infecţie pentru om. *Transmiterea* la om se face pe cale directă (a bacililor sau a sporilor), prin mici soluţii de continuitate ale tegumentelor ; alteori, se transmite pe cale respiratorie (la fabricile de lînă) sau mai rar pe cale digestivă. *Sporii* permit conservarea germenului în mediul exterior (în sol). Cărbunele uman este diferit de cel animal (la acesta produce septicemie), în timp ce la om rămîne în general cantonat la poarta de intrare.

Tablou clinic. *Cărbunele cutanat (extern).* Pustula malignă este înregistrată la om în proporţie de 95% din totalul îmbolnăvirilor. *Incubaţia* este de 3 zile. La locul de inoculare, pe escoriaţii mici la faţă, la gît sau la membre, apare o *maculă*, care repede se transformă în *papulă* şi în scurt timp devine *veziculoasă* (cu lichid clar sau sanguinolent) apoi *pustuloasă ;* apare, relativ repede, o *escară neagră*, înconjurată de vezicule, pe fond congestiv. Leziunea este aşezată pe un edem extensiv, moale, care nu crepită şi este nedureros. Escara durează în medie 5—10 zile, edemul persistă însă cîteva săptămîni. Adenita regională este dureroasă. Febra este moderată, cu discretă cefalee şi stare de rău general. Uneori, escara de la

Scanned with OKEN Scanner

poarta de intrare este foarte redusă, apărînd numai un edem enorm, care deformează regiunea. Localizarea cea mai frecventă a escarei este la pleoape şi la gît. Bolnavul este grav intoxicat : febră crescută, frisoane şi stare toxică. Difuzează repede, iar localizarea la gît realizează edemul glotic, care poate asfixia bolnavul. De obicei, în aceste cazuri, septicemia este regula, cînd prognosticul este foarte sever. Cauza acestei forme severe de cărbune este fie virulenţa germenului, fie deficienţe în apărarea organismului.

Uneori, se înregistrează bacteriemie, care poate genera (în unele cazuri) septicemie sau o altă manifestare clinică.

Cărbunele intern. Cărbunele pulmonar este rapid mortal şi se caracterizează prin dispnee, cianoză, hemoptizii. Are aspect de pneumonie severă, cu pleurezie hemoragică, moartea survenind după 1—3 zile. Cu toată terapia actuală, mortalitatea este foarte mare. Este o boală profesională a lucrătorilor din industria linei.

Cărbunele digestiv apare extrem de rar, după 3—5 zile de la ingestia unui aliment contaminat. Cărbunele amigdalian prezintă ulceraţie şi edem. Cărbunele intestinal se manifestă cu dureri abdominale, stare subfebrilă, vărsături. Abdomenul este mat, la palpare dureri în fosa iliacă dreaptă, scaune mucosanguinolente, cu stare toxică gravă şi febră mare. Bolnavul moare în colaps şi hipotermie. La deschiderea abdomenului, se constată infarcte ale intestinului, adenopatii mezenterice mari şi ascită serofibrinoasă.

Meningita cărbunoasă apare fie izolat, fie ca manifestare de însoţire a cărbunelui extern sau intern. Este o meningoencefalită foarte gravă, cu lichid cefalorahidian hemoragic. Cu toată terapia administrată, boala merge implacabil spre moarte.

Septicemia cărbunoasă apare în toate formele clinice de cărbune, avînd o evoluţie extrem de severă.

Diagnostic. *Datele epidemiologice* (ocupaţia, contactul cu animale sau cu produse animaliere) şi *datele clinice* (descrise) sînt suficiente pentru diagnosticul clinic. Confirmarea *bacteriologică* se face prin punerea în evidenţă a bacteridiei cărbunoase (frotiu din leziunea cutanată sau izolarea prin hemoculturi, culturi din leziunea cutanată, din spută, din L.C.R., din scaun, în raport de forma clinică). Se poate folosi imunofluorescenţa, cu rezultate rapide.

Tratament. Cărbunele este o boală de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie şi de tratament obligatoriu.

Antibioticul de elecţie este *penicilina G*, la care bacteridia cărbunoasă este foarte sensibilă. Doza zilnică este de 4 000 000—6 000 000 U.I. intravenos (la început) şi intramuscular, în prize la intervale de timp egale. Durata tratamentului este de 10—12 zile. În caz de sensibilizare la penicilină, se utilizează *eritromicina* pe cale orală *(Eritromicină propionil)* sau, la nevoie, pe cale intravenoasă *(Eritromicină lactobionat)*. Alteori, se poate utiliza şi *tetraciclina*, pe cale orală *(Tetraciclină)* sau pe cale intravenoasă *(Solvocilin)*.

Local, în cărbunele cutanat se aplică un pansament oclusiv uscat sau cu o soluţie antiseptică (Rivanol 5%), concomitent cu o strictă asepsie. Nu se intervine chirurgical, deoarece există pericolul diseminării infecţiei.

În formele severe de boală, se face *corticoterapie* timp de 4—5 zile la nevoie pe cale intravenoasă *(Hidro-*

Scanned with OKEN Scanner

cortizon hemisuccinat, 400—600 mg/zi, la adult) sau pe cale orală (*Prednison*, 1 mg/kilocorp/zi).

Seroterapia anticărbunoasă * este utilă numai în formele severe sau diagnosticate tardiv. Nu mai are indicaţia fermă dinaintea erei antibioticelor.

Cărbunele visceral necesită o terapie complexă, de mare urgenţă într-un serviciu de specialitate. Se administrează *penicilină G* în doze foarte mari (12 000 000—20 000 000 U.I./zi) intravenos, în perfuzie şi intramuscular (alternativ). Bolnavii sensibilizaţi la penicilină, sînt trataţi cu *eritromicină* în perfuzie intravenoasă (*Eritromicină lactobionat*), sau cu *rolitetraciclină (Solvocilin)*, în perfuzie intravenoasă. Bolnavul va fi bine susţinut hidroelectrolitic : soluţii Ringer, soluţie cloruro-sodică ; soluţii glucozate 10% ; şi, în final, dacă starea generală impune, se face corticoterapie intravenoasă (*Hidrocortizon hemisuccinat*).

Profilaxie. Cărbunele este, mai ales, o boală profesională. Profilaxia bolii la om este în funcţie de eradicarea bolii la animal, printr-o vaccinare susţinută, după tehnica Pasteur. Se vor dezinfecta corect, pieile, lînă etc., în unităţi specializate. Se face educaţia sanitară perseverentă. Nu trebuie consumate carnea şi produsele rezultate din tăierile clandestine.

Bibliografie

ANGELESCU M. — Cum tratăm infecţiile bacteriene acute, Edit. medicală, Bucureşti, 1969.

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice Livingstone, Edinburg — New York — Londra, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

PILLY E. — Maladies infectieuses, Lille, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Bruceloza

Bruceloza este o boală infecţioasă, cu caracter profesional, produsă de bacteriile din genul *Brucella*, transmisă totdeauna omului de la animal. Omul se infectează de la animalul bolnav sau de la produsele lui infectate. Omul, mai ales prin profesiunea lui, se contaminează atît direct (pe cale cutanată sau respiratorie) sau indirect, prin ingerarea de lapte crud sau brînzeturi proaspete ; este posibilă infectarea şi la cei care lucrează în laboratoarele de bruceloză. Bruceloza este produsă de 3 specii de brucele : *Brucella melitensis* (de la capră), *Br. suis* (de la porc) şi *Br. abortus* (de la bovine). Sînt bacili gramnegativi, imobili ; nu fac spori şi se dezvoltă lent în timp de 4—6 săptămîni la 37°. Este necesar ca mediul de cultură să fie îmbogăţit cu 10% bioxid de carbon, care favorizează dezvoltarea germenului.

Tablou clinic. Bruceloza prezintă un mare polimorfism, fapt important pentru recunoaşterea bolii şi pentru tratamentul ei corect. Bruce-

* *Serul anticărbunos*, produs de Institutul Cantacuzino, este livrat pe bază de comenzi speciale.

Scanned with OKEN Scanner

loza se manifestă prin puseuri febrile succesive, însoţite de transpiraţii abundente şi dureri ; uneori, există interesări osteoarticulare, nervoase, viscerale şi glandulare etc.

Bruceloza acută are incubaţia de 10—15 zile. Debutul este în general insidios (astenie, curbatură, stare de rău general). După cîteva săptămîni, bolnavul intră în *perioada de stare*, cu o simptomatologie foarte variată. *Febra* are un aspect particular : cea mai rară este febra ondulantă (pentru *B. abortus* numai 3%), neregulată, intermitentă etc. Cînd există o undă febrilă, durează 10—20 de zile, separate prin intervale de apirexie. *Transpiraţiile sînt abundente*, nocturne, cu miros caracteristic. *Durerile* au sediul imprecis : artralgii (mai ales în coloana vertebrală), mialgii, dureri abdominale, cefalee. Bolnavul este inapetent, are greţuri şi vărsături ; este apatic, anxios, iritabil. La examenul obiectiv, se constată : hepatosplenomegalie, adenopatii. Zgomotele cardiace sînt asurzite ; anemie cu leucopenie. Gravidele pot să avorteze.

Evoluţia bolii este favorabilă sub tratament. Durata bolii poate să fie scurtă (3—4 săptămîni) sau luni şi chiar ani. Nu există criterii sigure de vindecare, de aceea bolnavul trebuie supravegheat mai multe luni. Este posibil ca după mai multe luni să apară o undă febrilă sau anumite determinări viscerale. Dacă bolnavul nu este tratat, survine şi vindecarea spontană, dar cel mai frecvent boala se cronicizează.

Complicaţii : pulmonare (pneumonii, pleurezii), cardiovasculare (endocardite ulcerovegetante), hepatita bruceloasă (rară, uneori duce la ciroză hepatică), complicaţii osoase şi articulare (osteomielită, artrite şi bursite purulente), complicaţii nervoase (encefalită, mielită, nevrite, meningita bruceloasă).

Forme clinice. Bruceloza acută (septicemică), cuprinzînd şi forma supraacută sau malignă, cu bacteriemie şi uneori cu localizări secundare (abcese în rinichi, ficat, splină sau endocardită), este produsă mai ales de *Br. melitensis* şi *Br. suis*, şi mai rar de *Br. abortus*. La noi în ţară nu se înregistrează astfel de forme, deoarece bruceloza este determinată numai de *Br. abortus*.

Bruceloza subacută (nesepticemică), nespecifică, cu perioade febrile şi perioade afebrile, cu : astenie, transpiraţie, artralgii, uneori cu afectări viscerale (hepatosplenomegalie, artrite, orhiepididimită), este produsă mai ales de *Br. abortus*.

Bruceloza cronică se caracterizează prin : astenie fizică, psihică, tulburări de caracter, subfebrilitate, vagi dureri articulare şi cenestopatii. Este produsă de *Br. abortus* (cel mai frecvent) şi de *Br. suis*.

Infecţiile subclinice (latente) apar mai ales în ferme la personalul de îngrijire a animalelor.

Diagnostic. În bruceloza acută şi subacută, diagnosticul se pune pe *datele clinice* şi *epidemiologice* (personal expus prin profesie). Confirmarea diagnosticului se face prin *examene de laborator*. Bruceloza cronică se diagnostichează foarte greu, deoarece se recunoaşte clinic rar, iar datele de laborator sînt laborioase şi neconcludente.

Izolarea brucelei se obţine prin hemocultură şi medulocultură (în atmosfera de CO_2 10%), iar urmărirea lor durează 30 de zile. Se pot face culturi din focarele supurate sau din materiale recoltate prin puncţie-biopsie. *Reacţia de aglutinare Wright* devine pozitivă în a 2-a săptămînă de boală, dar trebuie repetată obli-

Scanned with OKEN Scanner

gatoriu. Titrul minim semnificativ este de 1/80 sau 1/160. Pune în evidenţă IgM. *Reacţia Huddleson*, reacţie de aglutinare pe lamă, este practică, rapidă şi cu valoare orientativă. *Reacţia de fixare a complementului* (pune în evidenţă IgG) şi *cercetarea anticorpilor incompleţi* (tehnica Coombs) sînt folosite mai ales în diagnosticul brucelozei cronice.

Intradermoreacţia cu antigen brucelos arată sensibilitatea organismului la brucele, şi apare după 24—48 de ore de la efectuare. Este pozitivă numai după 8—10 zile de boală.

Tratament. Bruceloza este boală de declarare obligatorie (nominal); forma acută de boală este de internare obligatorie; de asemenea, tratamentul brucelozei este obligatoriu. Tratamentul brucelozei este complex şi adaptat formei clinice de boală.

Repausul la pat se face pe toată durata febrilităţii; ulterior se evită eforturile fizice mari. Activitatea profesională se reia progresiv, fără să se ajungă la oboseală.

Alimentaţia va fi bogată, dar bine echilibrată în toate principiile alimentare.

Tratamentul medicamentos al brucelozei este dificil, deoarece brucela se găseşte intracelular (în sistemul reticuloendotelial), ceea ce îngreuiază tratamentul. Trebuie să se facă o apreciere corectă a formei clinice (acută, subacută, cronică), pentru a adapta tratamentul.

Antibioticoterapia este indicată în tratamentul formelor acute, subacute sau cronice active (titrul aglutinării peste 1/100, la care se adaugă simptomatologia clinică).

Tetraciclinele sînt antibiotice foarte utile, pentru că acţionează asupra brucelei şi se presupune că pătrund apreciabil în ţesuturi şi celule. Se administrează pe cale orală *tetraciclină (Tetraciclină)* în doză de 3 g/zi, la adult, în 4 prize, sau *doxiciclină (Vibramycin)*, în doză de 200 mg/zi, la adult, în 2 prize. La nevoie, se administrează pe cale intravenoasă *rolitetraciclină (Solvocilin,* Reverin), în doză de 0,900 g/zi, la adult. Tratamentul cu tetraciclină durează 3—4 săptămîni.

Streptomicina (Streptomicină sulfat, Strevital), ca tratament adjuvant (nu acţionează decît asupra brucelei extracelulare), se administrează în doză de 1—2 g/zi, la adult şi 0,03 g/kilocorp/zi, la copil. Tratamentul durează 2 săptămîni. Bolnavul trebuie supravegheat atent, pentru a preveni reacţiile adverse: eliberare mare de endotoxină la începutul tratamentului şi toxicitate otică şi renală, în special la bolnavii cu insuficienţă renală.

Cotrimoxazolul (Septrin, Biseptol) se administrează la adult în doză zilnică de VI—VIII comprimate */24 de ore, ca doză de atac, apoi IV comprimate */zi (2 comprimate * la interval de 12 ore), timp de 3—4 săptămîni.

Tratamentul infecţiilor acute de laborator se face cu tetraciclină (2 g/zi, la adult), timp de 3 săptămîni, şi cotrimoxazol IV comprimate */zi, timp de 3—4 săptămîni.

Complicaţiile sau alte localizări ale brucelozei răspund bine la antibioticoterapie. În caz de colecţii, sînt necesare inciziile. Efectele antibioticelor: scade temperatura în cîteva zile; involuţia hepatosplenomegaliei şi mai încet a adenopatiilor; hemoculturile se negativează. Endocardita trebuie îndelung tratată (timp de 6 săptămîni) şi eventuală intervenţie chirurgicală. Recăderile se tratează cu

---

* Un comprimat conţine 400 mg sulfametoxazol şi 80 mg trimetoprim.

Scanned with OKEN Scanner

tetraciclină (2 g/zi, la adult), sau cu cotrimoxazol IV comprimate/zi, timp de 4—6 săptămîni.

Corticoterapia este foarte utilă în formele grave, toxice, cu şoc endotoxinic, pe cale intravenoasă (*Hidrocortizon hemisuccinat*, 200 mg × 2 pe zi, la adult), apoi pe cale orală (*Prednison*, 40—60 mg/zi, la adult) timp de 5—7 zile.

Vaccinoterapia antibruceloasă (Vaccin brucelic) se foloseşte pentru desensibilizarea (în special pentru bolnavii hiperergici la brucelină), tratamentul începînd cu doze foarte mici de vaccin, în formele latente, subacute sau cronice, asociat tratamentului antiinfecţios descris.

Infecţiile inaparente (cu reacţii serologice pozitive) dar fără evidenţiere clinică nu vor fi tratate cu medicamente aniinfecţioase. Se recomandă ca bolnavul, în scopul de a nu se mai reinfecta să-şi schimbe locul de muncă ; să fie foarte bine alimentat şi odihnit.

Profilaxie. Măsurile de ordin veterinar privesc animalele bolnave sau infectate. Alte măsuri : evitarea consumului de lapte crud ; respectarea întocmai a normelor de protecţia muncii pentru personalul expus ; măsuri de educaţie sanitară a întregii populaţii.

Bibliografie

ANGELESCU M. — Cum tratăm infecţiile bacteriene acute, Edit. medicală, Bucureşti, 1969.

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice, Livingstone, Edinburgh — New York — Londra, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Tularemia

Tularemia este o boală infecţioasă a animalelor, transmisă omului prin contact direct sau prin insecte vectoare.

Agentul patogen *Francisella tularensis* este un bacil mic, gramnegativ, polimorf şi nesporulat. Poate fi cultivat numai pe medii care conţin glucoză, cistină şi ser. Are afinităţi antigenice cu brucelele şi posedă o endotoxină asemănătoare cu a altor bacili gramnegativi.

Transmiterea la om se face prin contactul direct cu animalele infectate (bolnave sau moarte) ; muşcătură, înţepătura unei insecte, pătrunderea în sacul conjunctival de particule infectate sau consumul de carne contaminată, nepregătită termic suficient, sînt tot atîtea mijloace de infectare. Totuşi, este posibilă şi transmiterea indirectă, prin intermediul paraziţilor vectori. Nu este posibilă însă transmiterea de la om la om. Omul este foarte sensibil la tularemie, germenul pătrunzînd prin piele, mucoase, tractul gastrointestinal sau căile respiratorii.

Tablou clinic. La *poarta de intrare*, leziunea tegumentară este reprezentată printr-o papulă eritrematoasă, care poate evolua spre necroză („afectul primar") ; de aici, pe cale limfatică germenul ajunge spre ganglionii limfatici regionali, care adesea supurează ; alteori, se produce

Scanned with OKEN Scanner

diseminarea hematogenă a infecției, spre diferite organe : ficat, splină, plămîn, unde se produc necroze sau focare granulomatoase. Reacția granulomatoasă a tularemiei se aseamănă cu tuberculoza ficatului, splinei, rinichiului și plămînilor. Germenul a putut fi pus în evidență (în ganglionii limfatici), mai multe zile după vindecarea clinică aparentă a bolii.

Incubația variază între 3 și 10 zile. După modul de infectare, se realizează următoarele tablouri clinice : forma ulceroganglionară (cea obișnuită la om), forma oculoganglionară ; forma tifoidică, forma pulmonară.

Forma ulceroganglionară. Bolnavul prezintă frisoane, febră, grețuri și vărsături. Papula pruriginoasă de la locul de inoculare (frecvent la degete) se transformă într-o ulcerație („afectul primar"), neindurată și cu aspect cenușiu. De la șancrul de inoculare, pornește o limfangită regională și apar adenopatii satelite. Ganglionii sînt la început indurați, pentru ca apoi să se ramolească și să fistulizeze. Dacă bolnavul nu este tratat, starea generală se alterează, febra durează mai multe săptămîni și dispare. Ulterior, se stinge șancrul de inoculare și supurația ganglionară. Vindecarea se produce, dar după o convalescență îndelungată, lăsînd o imunitate durabilă.

Forma oculoganglionară se produce prin introducerea germenului în mucoasa conjunctivală, apar conjunctivită intensă și adenopatie regională preauriculară, cervicală sau submaxilară.

Șancrul de inoculare poate să lipsească, apărînd numai adenopatiile localizate. Inocularea germenului pe mucoase se manifestă prin : amigdalită, tulburări respiratorii sau digestive.

Diagnosticul se bazează pe date clinice (afectul primar tegumentar) și epidemiologice (regiunea cu endemie de tularemie, contactul cu animalele bolnave, profesiune). Confirmarea se face prin punerea în evidență a agentului bacterian din sînge (hemocultură), din ulcerația tegumentelor, din spută, din fecale. Identificarea agentului patogen se face prin imunofluorescență sau prin reacții de aglutinare. Intradermoreacția cu tularină rămîne pozitivă ani de zile și poate fi folosită pentru diagnosticul retrospectiv al bolii.

Tratament. Tularemia este boală de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie și de tratament obligatoriu.

Antibioticoterapia reprezintă tratamentul de bază ; trebuie să fie instituit precoce și să dureze minimum 10 zile.

Streptomicina (Streptomicină, Strevital, Strepancil) este antibioticul cel mai eficace ; doza, la adult, este de 1 g/zi, timp de 10—14 zile ; pot fi administrate și 2 g/zi, timp de 7 zile, apoi 7 zile cîte 1 g/zi. Doza, la copil, este de 30 mg/kilocorp/zi, în prize la 12 ore interval. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat încă 5—6 zile în perioada de afebrilitate.

Tetraciclina (Tetraciclină) este mai puțin eficace fiind bacteriostatică ; doza este de 2 g/zi (la adult), pe cale orală, timp de 14 zile.

Kanamicina (Kanamicină sulfat) și *gentamicina* (Gentamycin) sînt la fel de eficiente.

Tumefierile ganglionare sînt tratate cu prișnițe ; cînd colectează se fac incizie și drenaj. Se iau măsuri energice de asepsie locală.

Profilaxie : măsuri pentru suprimarea surselor și a rezervorului de infecție, educație sanitară a persoanelor expuse, respectarea norme-

Scanned with OKEN Scanner

lor de protecţie a muncii în laboratoarele de specialitate. Imunizarea activă se aplică la persoanele expuse profesional. În unele cazuri, se face profilaxie cu antibiotice (streptomicină 1 g/zi, timp de 7 zile).

Bibliografie

ANGELESCU M. — Cum tratăm infecţiile bacteriene acute, Edit. medicală, Bucureşti, 1969.

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion, Médecine, Paris, 1972.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Paris, Lille, 1977.

VIŢĂ A. şi colab. — *Viaţa med.*, 1971, *18*, 11, 509.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

* * * — Tularémie Encyc. med.-chir. Maladies infectieuses, 8 035 *F*, 10, Paris, 1962.

Pesta

Pesta este o boală infecţioasă acută a animalelor (sălbatice sau domestice) şi transmisă omului prin purice. Agentul patogen este *Yersinia (Pasteurella) pestis,* bacil gramnegativ, imobil, care creşte şi în aerobioză şi anaerobioză (se aseamănă cu un bacil sau cocobacil). Conţine o endotoxină activă, care generează fenomenele toxice ale bolii şi moartea celor infectaţi. Animalul cel mai sensibil la acţiunea bacilului este cobaiul, care moare prin septicemie în decurs de cîteva zile.

În perioadele epidemice, *rezervorul de germeni* este reprezentat de şoarecele domestic, iar puricele asigură transmiterea la om. În pandemii, există şi contagiune interumană prin spută (pesta pulmonară) sau prin ectoparaziţi umani (pesta bubonică). Receptivitatea în pestă este generală, însă imunitatea este temporară şi relativă.

Tablou clinic. *Pesta bubonică,* forma comună, are o incubaţie care variază între 1—8 zile. Boala începe brutal, cu frisoane, *febră* pînă la 40°, tahicardie, cefalee, vărsături, mers nesigur şi uneori delir. În a 2-a sau a 3-a zi de la inoculare, în teritoriul locului de inoculare, apare *bubonul* (adenopatii limfatice). Cei mai afectaţi ganglioni sînt : inghinocrurali, axilari sau cervicali. Tumefierea ganglionilor este foarte dureroasă ; la început, sînt mobili, după care apar periadenita şi edemul. Febra este crescută, cu tulburări concomitente hidroelectrolitice şi nervoase. Dacă nu se face tratament, moartea survine în decurs de o săptămînă, prin septicemie. Bubonii evoluează spre fibroză sau supuraţie şi fistulizare.

Pesta pulmonară poate fi primară sau secundară (în cursul septicemiei). Începe brutal, cu aspect de *pneumonie,* în cadrul unor semne generale şi respiratorii majore. Moartea se produce rapid, prin insuficienţă cardiacă şi edem pulmonar acut. Gravă altădată, s-a ameliorat evident după antibiotice.

Pesta septicemică se datoreşte unei infecţii masive, favorizată

Scanned with OKEN Scanner

şi de slăbirea organismului (este mai frecventă la copilul mic). Poate îmbrăca o formă septicemică de la început sau poate constitui evoluţia finală a unei peste pulmonare sau bubonice.

Alte forme de pestă: uşoară, pesta amigdaliană, pesta inaparentă.

Diagnosticul este uşor în caz de epidemie. Este greu în cazurile sporadice. Laboratorul este mijlocul prin care se stabileşte diagnosticul, prin *culturi* pe medii cu geloză-sînge, însămînţate cu aspirat din buboane, cu sînge sau cu spută. Diagnosticul este confirmat astfel în 48—96 de ore. Nu se va neglija inocularea cobaiului.

Reacţiile serologice (reacţia de aglutinare, de fixare a complementului) apar în a 2-a săptămînă de boală. Nu au decît valoare de interes retrospectiv sau epidemiologic.

Tratament. Pesta este boală de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie (şi pentru contacţii direcţi) şi de tratament obligatoriu (şi pentru contacţii direcţi).

Tratamentul antimicrobian trebuie instituit precoce. Asocierea *streptomicină + tetraciclină* este tratamentul antimicrobian de elecţie.

Streptomicina (Streptomicină, Strepancil, Strevital) se administrează, la adult, în doză de 4 g/zi, în primele 2 zile, apoi 2 g/zi, timp de 5—8 zile.

Tetracilina (Tetraciclină) se administrează, la adult, în doză de 4—6 g/zi, pe cale orală. La început, se poate administra *rolitetraciclină (Solvocilin,* Reverin), pe cale intravenoasă.

Cloramfenicolul (Cloramfenicol), înlocuitor al tetraciclinei, se administrează în doză de 4—6 g/zi, la adult, dar numai 2 zile, după care doza zilnică va fi de 3 g/zi, ajungînd la o doză totală de cca. 25 g.

Reechilibrarea hidroelectrolitică se face parenteral (soluţie de glucoză 10%, soluţie clorurosodică 0,9%, soluţie Ringer). Cordul va fi susţinut cu tonicardiace.

Alimentaţia trebuie adaptată stadiilor bolii. În convalescenţă este completă şi variată.

Pe ganglionii care încă nu au colectat se aplică prişniţe şi pungă cu gheaţă ; în cazul colecţării, se practică incizia.

Profilaxia : *vaccinare* cu vaccin cu germeni inactivaţi prin formol (2 injecţii la 4 săptămîni interval) sau cu vaccin viu atenuat (o singură doză), care asigură o imunizare pentru un an ; distrugerea rezervorului animal (şobolani) cu raticide (derivaţi de cumarină, ANTU etc.) ; distrugerea puricilor, şobolanilor prin pulverizări cu DDT.

La apariţia unui caz, acesta va fi declarat internaţional (O.M.S.). Se face dezinfecţie permanentă şi terminală. Cadavrele sînt incinerate sau îngropate cît mai profund. Contacţii sînt izolaţi 6 zile (obligatoriu) şi se face *chimioprofilaxie* cu tetraciclină 2 g/zi, timp de 6 zile, sau cu streptomicină 1 g/zi, timp de 6 zile.

Bibliografie

BASTIN R. — Maladies infectieuses et parasitaires, Ed. Flammarion, 1972.

* * * — Encyclopedie médico-chirurgicale. Maladies infectieuses, 8 017, *M* 10 şi 8 017, *M* 30, Paris, 1958.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Erizipelul

Boală infecţioasă a tegumentului, erizipelul este produs de streptococul beta-hemolitic (grupul A). Apare sporadic, mai ales în regiunile temperate.

Sursa de infecţie o reprezintă bolile streptococice (angine, otite, infecţii supurate ale pielii). *Transmiterea* se face sau direct (aerogen) sau indirect (obiecte contaminate). Pentru a se produce boala, trebuie să existe o soluţie de continuitate a tegumentului sau a mucoaselor, ulcere varicoase, dacriocistite etc. De la poarta de intrare, streptococii se multiplică în vasele limfatice din derm, producînd dermită, caracterizată prin vasodilataţie, edem şi infiltraţie celulară.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 1—5 zile. *Debutul,* este brusc cu frison şi febră (39—40°), stare de rău general. *Placardul erizipelatos* apare după cîteva ore, caracterizat printr-o infiltraţie, indurare puţin dureroasă, avînd tendinţă la extindere în periferie. La marginea leziunii erizipelatoase, semnele clinice sînt mai evidente, apărînd bureletul caracteristic. Placardul erizipelatos este dureros, cînd este localizat la pavilionul urechii, pielea capului sau cînd are tendinţă la supuraţie.

Boala evoluează sever la diabetici, la cirotici sau la bolnavii cu alte cauze de scădere a rezistenţei. Erizipelul localizat la faţă are de obicei aspect de „fluture", cu evoluţie mai rapidă şi favorabilă, în timp ce erizipelul membrelor inferioare este mai trenant (la bolnavi cu insuficienţă venoasă cronică, edeme etc.).

Erizipelul netratat evoluează în 8—10 zile ; boala tratată cu antibiotice (penicilină) cedează deosebit de repede.

Complicaţii : supuraţii locale, flegmoane, abcese ; septicemii cu streptococ, mai ales pe terenurile debilitate sau agravarea unei stări patologice preexistente : acidoză la un diabetic, delirium tremens la un alcoolic, complicaţii secundare poststreptococice, glomerulonefrită acută.

Diagnosticul se bazează pe datele clinice : germenul poate fi izolat din faringe, colecţii sau chiar din burelet.

Tratament. Erizipelul în forma lui obişnuită şi necomplicat poate fi tratat la domiciliu ; se internează numai formele severe sau complicate.

Repausul la pat este necesar pe toată durata bolii acute, mai ales dacă placardul este localizat la membrele inferioare. Membrul afectat va fi ţinut mai sus, peste nivelul patului. Se aplică comprese cu infuzie de muşeţel (sînt contraindicate în caz de bule sau flictene, care vor fi pansate uscat şi steril). Regimul alimentar, în perioada febrilă, este lichidian ; în zilele următoare regimul este normal.

Tratamentul antimicrobian se face cu *penicilină G,* în doză de 1 600 000 U.I./zi, timp de 5—7 zile ; doza de penicilină este mai mare pentru erizipelul membrelor inferioare (mai ales cînd sînt tulburări circulatorii) şi anume 2 400 000—3 200 000 U.I./zi, la adult, timp de 10 zile. Se poate aplica şi o terapie combinată ; în primele 3 zile, se administrează penicilină, în dozele prezentate, pe cale parenterală urmată de o cură de *penicilină V,* pe cale orală, iar la terminarea curei se injectează *benzatinpenicilină (Moldamin),* în doză de 1 200 000 U.I.

În caz de sensibilizare la penicilină, se administrează *eritromicină (Eritromicină propionil),* 2,4 g/zi, la adult, în prize la intervale regulate, timp de 10 zile.

În formele grave, cu edem important, se aplică *corticoterapie* intrave-

Scanned with OKEN Scanner

noasă, precoce (*Hidrocortizon hemisuccinat*, 100 mg × 2/zi), sau pe cale orală (*Prednison*, 0,001 g/kilocorp/zi), timp de 3—4 zile.

Se combate *febra* (*Aminofenazonă, Acid acetilsalicilic* etc.).

Complicaţiile septice, colectate, vor fi drenate chirurgical şi tratate cu medicaţie antiinfecţioasă.

Profilaxie. Se face asanarea tuturor focarelor de infecţie streptococică sau a altor cauze favorizante (micoze, dacriocistită, otită, ulcere varicoase).

Bibliografie

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires. Flammarion Médecine, Paris, 1972.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice. Livingstone, Edinburgh — New York — Londra, 1974.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

VOICULESCU M. şi colab. — *Viaţa med.*, 1973, *20*, 13, 591—594.

Listerioza

Listerioza este o boală comună omului şi unor specii de animale, produsă de *Listeria monocytogenes*. Germenul este un bacil grampozitiv, aerob şi anaerob facultativ, care se caracterizează prin : mobilitate între 22—38°, înmulţire la +4°, rezistent la dezinfectanţi fizici şi chimici (cu toate că nu are spori sau capsulă). Este foarte răspîndit în natură : om, numeroase specii de animale, alimente, sol, apă. Este puţin patogen, dar poate produce infecţii grave, cînd scad mecanismele de apărare sau cînd există un deficit de imunitate celulară (apare mai frecvent la bolile de ţesut limfoid sau la bolnavii imundeprimaţi).

Tablou clinic. Infecţia la om poate îmbrăca diferite variante clinice : asimptomatică sau subclinică, forme clinice subacute locale (angină, conjunctivită, metrită), forme severe prin diseminare hematogenă sau limfatică (septicemii, meningite, alte localizări viscerale).

La om, pe primul plan se situează atingerile neurologice :

Meningita listeriană prezintă diferite aspecte : acută supurată, meningită cu lichid clar (pînă la 300 de elemente, limfocite), meningită subacută (cu limfocitoză şi hipoglicorahie), encefalita listeriană supurată.

Septicemia listeriană apare la nounăscuţi, la vîrstnici, la bolnavi cronici (neoplazici, cirotici, boli de sînge) şi la gravide. Este favorizată de terapia cu corticoizi şi/sau cu imunosupresive, avînd o evoluţie torpidă, cu determinări pulmonare, meningiene şi endocardice.

Formele localizate : angină (aspect de mononucleoză infecţioasă) ; adenopatii cervicale şi submaxilare (diagnostic diferenţial cu tuberculoza sau tularemia), conjunctivită şi keratoconjunctivită primitivă, metrită, uretrită, parotidită etc.

Gravida face o boală cu aspect pseudogripal, cu simptomatologie urinară, sau digestivă, sau infecţia poate fi total latentă, relevîndu-se numai prin avort sau prin listerioza nou-născutului (septicemie gravă, icter, tulburări respiratorii, meningită, erupţii şi hemoragii), ca meningită sau meningoencefalită.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul se pune în mod sigur numai prin izolarea listeriei în culturi, din diferite produse patologice : sînge, L.C.R., scaun, urină, exsudat faringian, secreţie conjunctivală şi prin reacţii serologice.

Tratament. Antibioticoterapia trebuie să fie folosită precoce, adaptată formei de boală, în doză şi durată de timp necesare. Este bine să fie testată sensibilitatea germenului la antibiotice, cu toate că este sensibil la numeroase produse. Cele mai eficiente sînt *penicilina G* şi *ampicilina*, de obicei asociate cu *kanamicină* sau cu *streptomicină* sau cu *gentamicină* etc.

Penicilina G (Penicilină G potasică, Penicilină G sodică) se administrează în doză de 4 000 000—16 000 000 U.I./zi, la adult, şi în doză de 100 000 U.I./kilocorp/zi, la copil, în raport de forma clinică a bolii. Durata tratamentului este de 3 săptămîni.

Ampicilina (Ampicilină) este antibioticul de elecţie, deoarece sînt tulpini de listeria rezistente la penicilina G. Doza este de 2—6—8 g/zi, la adult, iniţial pe cale parenterală, apoi pe cale orală ; la copil, doza este de 50—150 mg/kilocorp/zi. Tratamentul septicemiei este de aproximativ 6 săptămîni şi se face cu penicilină G sau cu ampicilină în asociere cu aminoglicozidele citate.

În caz de sensibilizare la penicilină, se administrează *eritromicină (Eritromicină propionil)*, în doză de 2,4 g/zi, la adult, timp de 2 săptămîni.

Gravida trebuie tratată cu antibiotice pe toată durata sarcinii.

Tratamentul *simptomatic* şi *patogenic* se adresează formei clinice de boală (vezi cap. „Angine" „Septicemii", „Meningite") etc.

Profilaxia se adresează în special gravidei. Se recomandă să se recolteze *hemocultură*, cu ocazia oricărui episod febril în sarcină şi antibioticoterapie precoce pentru profilaxia atingerii ovulare. Se face examen macroscopic şi bacteriologic (frotiu şi culturi) din placentă. Educaţia sanitară pentru respectarea normelor de protecţia muncii se adresează celor expuşi.

Bibliografie

BALŞ M. G. şi colab. — *Viaţa med.*, 1962, *9*, 17, 983.

BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

DUMINICĂ AL., TOMA E. — Tratamentul medicamentos în infecţii, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, 1977.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Leptospirozele

Leptospirozele sînt infecţii determinate de germenii grupaţi din genul *Leptospira*, care afectează omul numai accidental. Au o morfologie foarte asemănătoare, încît nu pot fi diferenţiate ; diferenţierea este posibilă numai serologic.

Tablou clinic. Boala cea mai severă produsă la om este dată de *Leptospira icterohaemorrhagiae* ; şi alte leptospire pot realiza boli severe, dar cu o evoluţie mai uşoară sau chiar anicteric.

Leptospiroza icterohemoragică. Boala are un caracter endemic, rezervorul fiind şobolanul,

Scanned with OKEN Scanner

care face boala inaparent şi elimină leptospirele pe cale urinară (de aici, frecvenţa mare în timpul verii şi toamnei, după scăldatul în ape stătătoare, frecvenţa bolii la muncitorii din abatoare, la măcelari sau la agricultori). Pătrunde în organism prin tegumente sau prin mucoase (faringiană, digestivă, conjunctivală).

Incubaţia este de 4—10 zile. Boala începe în mod brusc cu : *cefalee, febră* (40°), frisoane. Apare intensă hiperemie conjunctivală şi herpes nazolabial. Înainte de apariţia sindromului icteric, se evidenţiază afectarea meningelui şi a rinichiului (oligurie şi albuminurie).

Icterul apare în a 5-a sau a 6-a zi de boală, este intens, cu urini foarte hipercrome (săruri şi pigmenţi biliari prezenţi) ; scaune colorate (uneori hipercrome), hepatomegalie moderată şi splină palpabilă. Cînd apare icterul, de obicei, se înregistrează ameliorarea stării generale. Dar, concomitent, atingerea renală (oliguria, hiperazotemia, proteinuria, hematuria) se accentuează, influenţînd negativ asupra evoluţiei ulterioare a bolnavului. Meningele este afectat în mod regulat ; L.C.R. se menţine clar, cu un număr crescut moderat de elemente ; albuminorahia creşte realizînd disociaţia citoalbuminoasă. Nu lipsesc sîngerările (peteşii, gingivoragii, epistaxis). Durata icterului este de 5—6 zile, perioadă în care temperatura scade, pînă aproape de valori normale ; simptomatologia nervoasă se ameliorează uşor. După aproximativ 15 zile de la începutul bolii, apare o recrudescenţă a acesteia (astenie marcată şi menţinerea în continuare a atingerii renale). Înspre a 20-a zi de boală, apare hipotermia concomitent cu criza urinară.

Convalescenţa este de durată lungă şi, ceea ce este important, este faptul că nu rămîn sechele hepatice sau renale, cu toată severitatea afectării acestor organe.

Icterul grav leptospirotic apare mai ales la denutriţi, la bolnavi cu tare anterioare, la etilici ; la aceştia icterul este precoce, intens şi cu hepatosplenomegalie ; în cîteva zile se poate instala coma, cu oligoanurie, azotemie şi hemoragii. Moartea se produce după 7—8 zile prin atingere renală severă şi prăbuşire a patului vascular.

Formele benigne ale leptospirozelor pot îmbrăca tabloul unei hepatite acute virale, concomitent cu afectarea meningelui şi a rinichiului. Diagnosticul se asigură prin examenele de laborator (mai ales prin teste serologice).

Formele anicterice prezintă febră, atingere meningiană şi renală, avînd un prognostic favorabil. Diagnosticul se stabileşte numai prin teste serologice.

Leptospirozele minore, foarte numeroase, nu au în tabloul lor clinic decît atingerea meningiană (aspect de meningită seroasă acută). Nu interesează ficatul şi rinichiul.

Formele inaparente (atenuate) sînt, de asemenea, foarte numeroase.

Diagnostic. Datele epidemiologice sînt importante (profesiunea, băi în ape stătătoare etc.) ; ca şi *datele clinice* (stare infecţioasă cu afectare hepatică renală şi meningiană, erupţii diverse, herpes). *Laboratorul* confirmă diagnosticul cu siguranţă. Numai în primele 5 zile leptospira poate fi izolată din sînge sau din L.C.R. (pe medii cu ser de iepure). Tot în acest interval de timp (de 5 zile) se inoculează intraperitoneal la cobai sînge de la bolnav. După 12 zile de la începutul bolii, leptospirele elimină în-

Scanned with OKEN Scanner

du-se prin urină, pot fi evidenţiate prin examen direct sau inoculare la cobai (dar rezultatele sînt inconstante, pentru că şi eliminarea este inconstantă). Începînd cu săptămîna a 2-a de boală apar anticorpii în ser, care cresc foarte mult în titru (reacţia de aglutinare-liză) şi se menţin ani de zile.

Tratament. Leptospirozele sînt boli de declarare obligatorie (nominal), de internare obligatorie şi de tratament obligatoriu. Cazurile grave, cu afectare deosebită a ficatului şi a rinichiului, se internează în secţia de terapie intensivă (în caz de nevoie se face dializă).

Repausul la pat, în raport de forma clinică de boală şi de complicaţii, este absolut necesar.

Regimul alimentar trebuie adaptat stadiilor bolii şi mai ales gradului de cointeresare în procesul patologic al ficatului şi al rinichiului.

Antibioticoterapia trebuie să fie precoce, în doză adecvată (de obicei doze mari) ; instituită tardiv, se soldează cu rezultate îndoielnice.

Penicilina G (Penicilină G potasică, penicilină G sodică) este antibioticul cel mai eficace şi cel mai util. Doza, la adult, în formele medii de boală, variază între 2 400 000 U.I./zi (400 000 U.I. la interval de 4 ore intramuscular) şi 3 200 000 U.I./zi (400 000 U.I. la 3 ore) ; în formele severe, doza este de 6 000 000—12 000 000 U.I., în prize la intervale regulate, prin perfuzii intravenoase lente, alternînd cu injectarea pe cale intramusculară. Tratamentul cu penicilină durează în medie 10—12 zile.

În formele severe, se aplică *corticoterapie* intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat,* în doză de 400—600 mg/zi, la adult, divizată în 2 perfuzii, la 12 ore).

Streptomicina (Streptomicină, Strepancil, Strevital) se foloseşte numai la nevoie (în caz de sensibilizări la beta-lactamine) ; doza, la adult, este de 1 g/zi, divizată în 2 prize de 0,5 g, durata tratamentului fiind de 7—10 zile.

Rezultate mult inferioare se pot obţine şi cu *cloramfenicol (Cloramfenicol),* în doză de 2—3 g/zi, timp de 7 zile, sau cu *eritromicină (Eritromicină propionil)* în doză de 2,4 g/zi, timp de 7—10 zile.

Tratamentul de susţinere patogenic este indispensabil pentru susţinerea stării generale a bolnavului, mai ales cînd boala are o alură gravă sau severă.

Dacă s-a instalat *şocul,* se administrează, de urgenţă, *corticoterapie* intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat,* 0,400—0,800—1,2 g/zi, la adult), timp de 48—72 de ore. Dacă şi icterul este prezent, se continuă administrarea de corticoizi pe cale orală *(Prednison,* 1 mg/kilocorp/zi).

Se administrează glucoză 10%, în perfuzie intravenoasă lentă 1 000—1 500 ml, la care se adaugă soluţie clorurosodică 0,9%, 500 ml. Se pot folosi şi soluţii macromoleculare *(Dextran-70, Dextran-40).*

Se administrează vitamina K_1 *(Fitomenadion),* pe cale intravenoasă (10—20 mg/zi), timp de 6—8 zile. Concomitent se administrează vitaminele din grupul B *(Vitamina* B_1, 100 mg/zi ; *Vitamina* B_6, 250 mg la 2 zile ; *Vitamina* B_{12}, 50 mcg/zi), timp de 10—12 zile.

Pentru tratamentul insuficienţei cardiace, se injectează tonicardiace intravenos lent sau în perfuzie *(Deslanosid),* timp de 3—4 zile.

În caz de insuficienţă renală, regimul alimentar este hipoproteic ; în formele grave, se face epurare extra-

Scanned with OKEN Scanner

renală (dializă peritoneală, hemodializă).

Cefaleea se combate cu antialgice (*Algocalmin* comprimate sau fiole; *Antinevralgic*, *Acid acetilsalicilic* etc.). Dacă sînt semne de compresiune intracraniană, se face puncţie subarahnoidiană decompresivă.

Profilaxie. Se face dezinfecţia curentă pentru sînge, urină sau alte produse patologice, cu detergenţi cationici (*Bromocet*).

Se va asigura o riguroasă igienă personală şi colectivă. Se vor lua măsuri energice de deratizare şi de asanarea ştrandurilor sau piscinelor. Se interzice scăldatul în apele stagnante, în care se devarsă dejectele animalelor. Educaţia sanitară trebuie făcută cu perseverenţă, în special personalului expus (medici veterinari, măcelari, laboranţi, îngrijitori de animale) şi întregii populaţii.

Bibliografie

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

BASTIN R. şi colab. — Maladies infectieuses et parasitaires, Flammarion Médecine, Paris, 1972.

BACALBAŞA C. şi colab. — *Viaţa med.*, 1969, 11, 739.

CHRISTIE A. B. — Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice. Livingstone, Edinburgh — New York — Londra, 1974.

COMBIESCU D. şi colab. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1954, 5, 461.

HARRISON R. T. — Principes de médecine interne. Cap. 161, ed. a VII-a, Flammarion Médecine, Paris, 1974.

PILLY E. — Maladies infectieuses, ed. a V-a, Lille, 1977.

POULET J. — *Concours méd.*, 1967, 89, 1 813.

PRODROM I. — *Viaţa med.*, 1970, 2, 55.

STURZA N. — *Brit. med. J.*, 1969, 1, 288.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a II-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Index alfabetic pe boli şi medicamente

A

Abcese 24, 111, 204, 212, 226, 262, 290, 373
— cerebrale 24, 35, 221, 227
— hepatice 24, 204, 252
— micotice 227
— vertebrale 216
Abdomen acut 255
Acalor 39, 41, 122, 296, 304
Accidente vasculare cerebrale 162
Acenocumarol 152, 153
Acetat de dezoxicorticosteron 183
— — sodiu 344
Acetazolamida 163
Acetilcisteina 159
Acetilcolina 127, 167
Acetildigitoxina 135
Acid acetilsalicilic 39, **120**, 122
— —, absorbţie digestivă 96
— — în erizipel 374
— — — febră 41, 246, 265, 291, 296, 304, 353, 354, 374
— — — — Q 354
— — — gripă 300
— — — leptospiroză 378
— — — mialgia epidemică 310
— — — mononucleoza infecţioasă 297
— — — oreion 304
— — — poliomielită 309
— — — rubeolă 280
— — — scarlatină 265
— — — septicemii 211
— — — tifos 353
— —, reacţii adverse 108
— alfalipocaic 324
— aminocaproic 151
— antranilic 39
— ascorbic 198
— aspartic 320
— benzoic 89
— clorhidric 170, 171, 172
— dihidrocolic 169, 177, 255, 332
— epsilon-aminocaproic 151
— etacrinic 161, **164**, 165
— fenilacetic 51
— feniletilbarbituric 122,297
— fenilpropionic 39
— fenoxiacetic 51
— folic 13, 45, 84, **148**
— folinic 13, 84
— fusidic 87
— —, mecanism de acţiune 53
— —, spectru 54
— hipocloros 193
— malic 323
— mandelic 89
— mefenamic 39
— nalidixic 88, *89*
— —, absorbţie digestivă 96
— — în infecţii urinare 88, 248, 249
— —, mecanism de acţiune 53
— —, pH optim urinar 247
— —, reacţii adverse 60, 62, 63, 64, 65
— —, rezistenţă 56, 88
— nicotinic 143
— orotic 320
— pantotenic 198
— paraaminobenzoic 13, 84
— poliribocitidilic 228
— poliriboinozinic 228
— pteroilmonoglutamic 148
— salicilic 120, 121, 169, 196
— tiazolidin-carboxilic 320
Acidopeps 170
Acnee 23, 200, 259, 260
Acrocianoză 141
ACTH 180, **188**
— retard 188
Actinomicina 53
Adamantina 300
Adenoidite 276
Adenom de prostată 190, 244, 251
— tiroidian 184
Adenoviroze 225, 241
Adrenalina 29, 31, 40, 106, **124**, 130, 139, 159, 269, 363
Adrenostazin 329
Afibrinogenemie 148, 149
Agozol 141
Agranulocitoză 63, 65, 109, 115, 118, 229
Ahilie gastrică 172
Ahypnon 123
Alastrim 290, 292
Albastru de metilen 196
Albăstrele 166
Albomicina 53
Albumină umană 29, 154
Alcool isopropilic 194
— mentolat 291
Alcoolism cronic 197
Aldehidă formică 89, 193,195
Aldosteron 166, 179, 183
Alfacetoglutarat de ornitină 323
Alfachimotripsina 40, 159, 201
Alfatocoferol 200
Algocalmin 39, 42, **121**, 246, 255, 265, 285, 286, 291, 297, 300, 304, 309, 310, 329, 353, 354, 378
Alindor 121
Alucol 172
Alupent 160
Amantadina 90, 228, 300, 302
Amenoree 190
Amfetamina 123
Amfotericina B 90
— — în meningite fungice 225
— — — septicemii cu fungi 211
— —, reacţii adverse 61, 62, 211

Scanned with OKEN Scanner

Amibiaza 177
Amida acidului nicotinic 142
Amidopirina 122
Aminofenazona 39, 41, 101, 103, 109, **121**, 122, 129, 246, 265, 274, 277, 280, 286, 291, 296, 300, 304, 309, 310, 353, 354, 374
— L 274, 277
Aminofilina 32, 160, 162
Aminoglicozide 54, **75-78**, 79
—, asocieri 81, 86, 214
— în dizenterie 338
— — endocardite 214
— — enterocolita colibacilară 340
— — infecţii biliare 256
— — — urinare 247, 249
— — meningite 221, 222
— — metroanexite 258
— — pneumonii 240
—, mecanism de acţiune 55
—, reacţii adverse 61, 62, 64, 103
—, rezistenţă 60
—, structură 56
Aminopeniciline 72, 74
Aminozide 54, **75-78**
Amikacina 78
Amobarbital 113
Amoxicilina 72, 96
Ampicilina **72-73**, 74, *75*
—, difuziune în bilă 104
— în angine 232
— — celulite 262
— — dizenterie 337
— — endocardite 76, 214
— — enterocolita colibacilară 340
— — febra tifoidă 329, 330
— — gonoree 259
— — gripa complicată 301
— — infecţii biliare 256
— — — urinare 248, 249
— — laringite acute 235
— — listerioză 375
— — meningite 220, 221, 222, 223
— — metroanexite 258
— — pneumonii 240, 241
— — septicemii 210, 211
— — tuse convulsivă 274
— la gravide 248
—, profilaxie 215
—, reacţii adverse 62, 65, 80
Amylium nitrosum 140
Analeptice bulbare 107, 156
— cardiorespiratorii 138
— respiratorii 156
Analgezice 38, **118-122**, 246
Anason 176
Anatoxina difterică 267, 269, 271
— — purificată şi adsorbită (ADPA) *24*
— diftero-tetanică purificată şi adsorbită *24*
— stafilococică 23, *24*
— streptococică *24*
— tetanică *24*, 359, 361
— — purificată şi adsorbită *24*, 359, 361
Anemia aplastică 65, 80
— Biermer 148, 170
— hemolitică 64, 65, 69, 189, 280, 287
— megaloblastică 148
— pernicioasă 148, 197
Anestezice generale **111**
— locale **130-131**
Angiocolecistite **168**, 254
Angiocolita 168, 204, 252, 254, 255, 256
Angiotensina 29, 139
Anghirol 168, 255
Angina difterică 229, **267**
— Duguet 230, 327
— fusospirilară 230
— micotică 230, 231
— Plaut-Vincent 230
— pseudomembranoasă 295
— pultacee 295
— streptococică 229, 230, 232, 296
— ulceronecrotică 230
— veziculoasă 230
Angine 25, 83, 194, 206, 212, 213, **229-232**, 279
— virale 229, 230, 231
Antagonişti ai aldosteronului 166
Antiacide **171**
Antiaritmice **136**
Antibiotice bactericide 86
— bacteriostatice 85, 86
— cu spectru larg 53, 54, **79-84**, 150
— — — îngust 54, **85-87**
— — — penicilinic 53
— — — streptomicinic 53
Antidiareice 176
Anticoagulante **151-153**
Anticonvulsivante **117-118**
Antidoren 42, 300
Antiemetice 175
Antienzime **201-202**
Antifungice 90
Antihipertensive **143-145**
Antihistaminice 39, *40*, **132-133**, 269, 278
Antiinflamatorii 38, 39, **120-122**
Antimalarice 39, 181
Antimigrin 42
Antinevralgic 42, 122, 300, 309, 310, 329, 354, 378
— S 42, 300
Antipiretice 38, **120-122**, 277
Antipirina 39
Antireumatismale 105
Antiseptice 52, **192-196**
— intestinale 89, **177**
Antispastice 175, 246
Antistafilococice de excepţie **87**
Antitermice 108, vezi şi Antipiretice
Antitoxina botulinică 335
Antitoxine 21
Antitusive **156-157**
Antituberculoase 87
Antivirale **90-91**
Antivitamine K 152
Antrachinona 174
Antrax 26, 46, 257, 259, **364-366**
Antrenyl 177
ANTU 372
Apa d'Alibour 260
— oxigenată 194, 231, 260, 261
Apendicita 204
Aplazie medulară 181
Aprotinina 201
Arginina 178, 323
Arginină-Sorbitol 178, 323
Arsuri 153, 155, 193, 195, 204, 260
Arterite 126, 198
Asfixia nou-născuţilor 156
Asmofug 160
— E 160
Aspartat de sodiu 323
Aspatofort 320, 323
Aspirin 39, 120, 300
Astm bronşic 65, 127, 128, 129, 132, 142, 157, 159, 160, 181, 182, 189
Ateroscleroza 107, 123, 145
ATPA 359, 361, 362

Scanned with OKEN Scanner

Atropina 105, 108, 119, **128**, 129, 171
Aureomicina 81
Avort 191, 200, 205, 212, 257, 258
Azathioprina 44
Azulen 167
Axeroftol 199

B

Bacitracina 54, 79, 91
— în sinuzite 233
— — uretrite 259
—, mecanism de acţiune 53
—, testul cu 230
Bactericid 278
Bactrim 84, 249
Balsam de tolu 158
Bametan 142
Barbital 122
Barbiturice 96, 97, 101, 108, **113—114**, 118, 129, 139, 273, 274, 278, 291, 360
Belladona 126, 129, 172, 332
Bemegrid 123
Benemid 68
Benzatinpenicilina **70**, *75*
— în angine 231, 232
— — erizipel 373
— — scarlatină 266
Benzedrin 123
Benzilpenicilina 67—69, 70, 71, 72, 73, 74, *75*, vezi şi Penicilina G
— în septicemii 210
—, pH optim urinar 247
Benzoat de estradiol 190
— — sodiu 158
Bergonal 128, 332
Beri-beri 197
Berilioza 252
Berotec 160
Betalactamine 54, 55, 67—75
—, asocieri 81
— în endocardite 60, 76, 214
— — infecţii urinare 248
— — meningite 222
— — septicemii 210
— la gravide 64, 248
Bicarbonat de sodiu 33, 172, 173, 247, 296, 304
Bila de bou 170, 175, 255, 319
Biotina 13
Bioxid de carbon 156
Bioxiteracor *91*
Biseptol 84, 219, 221, 222, 223, 233, 249, 329, 330, 337, 340, 345, 368
Bismut carbonic 173
— subnitric 172, 173, 176
Bisolvon 159
Boala Addison 180, 182, 183
— Basedow 184, 185
— Brill 12, 352
— citomegalică **287—288**
— Cushing 179
— de iradiere 198
— din Bornholm 310
— hipertonă 113, 114, 117, 126, 128, 143, 153, 162, 183
— Hodgkin 282
— Nicolas-Favre 11
— Osler 213
— Parkinson 90, 128, 129
— poststreptococică 16
— Raynaud 141
— reumatismală 181
— serului 64, 114, 132, 181, 234, 269, 361
— ulceroasă 112, 126, 127, 129, 144, 146, 152, 153, 161, 172, 175, 176, 316
— zgîrieturii de pisică 11
Boli autoimune 189
— autoîntreţinute 20
— de colagen 20, 189
Boldocolin 169, 255
Bolus alba 172
Borneol 169
Botulism 26, 330, **334—335**, 362
Bourget 255
Brom 332
Brombenzoxaldina 177
Bromelina 177, 319, 332
Bromhexina 159
Bromhidrat de scopolamină 129, 323
Bromisoval 112
Bromocet 195, 251, 260, 261, 349, 378
Bromoform 158, 273
Bromosedin 114
Bromoval 112
Bromura de calciu **114**, 291
— — cetrimoniu 195, 349
Bromuri 114, 278
Bronhodin *24*, 44
Bronhodilatatoare **159—161**
Bronhodilatin 160
Bronhopneumonii 273, 276, 278, 299
Bronşiolita capilară 26, 39, 234, 276
Broxichinolina 177
Bruceloza 24, 59, 66, 77, 252, 366—369
Brufen 39
Buclosamid *91*
Bureţi de fibrină 149
Burkitt, tumoarea 295
Butazolidine 121
Butedrin 142
Butilscopolamina 172
Butizida 164

C

Cafeină, vezi Cofeina
Calciu gluconic 274
Calmogastrin 172
Calmotusin 42, 157, 238, 277, 300
Canesten 90
Caolin 172, 176
Carageen 174
Carbenicilina 63, **73**, 211, 222, 240, 247, 248, 249, 250
Carbeniciline **73**
— în infecţii urinare 248—250
— — meningite 222
— — pneumonii 240
— — septicemii 211
—, pH optim urinar 247
—, reacţii adverse 63
Carbicol 169, 255
Carbimazol 186
Carbocif 175
Carbocromen 141
Carbogen 156
Carbonat de calciu 172
— — magneziu 169, 173
Cardiopatie ischemică 123, 139, 140, 141, 145
Carfecilina 73
Carindacilina 73
Castrosid 135
Catar sufocant 234, 276
Catergen 319
Cărbune, vezi Antrax
— medicinal 173
Ceai antiastmatic 161
— antibronşitic 161
— antidiareic 176
— diuretic 166, 167
— gastric 176
— hepatic 176
— laxativ 176
— pectoral 161
— sedativ 115
— tonic aperitiv 45, 176
Ceaiuri medicinale **161**, **176—177**
— diuretice **166—167**
Cedilanide 135

Scanned with OKEN Scanner

Cefacetril 74
Cefalexina 74
— în infecţii urinare 249
Cefaloglicina 74
Cefaloridina 74
— în infecţii biliare 256
—, reacţii adverse 62, 65
Cefalosporine 54, 67, **74—75**, 78
—, difuziune în bilă 104
— în infecţii biliare 256
— — — urinare 247
— — meningite 221
— — scarlatină 266
— — septicemii 209
—, mecanism de acţiune 53
—, reacţii adverse 60, 61, 64, 215
—, structură 56
Cefalotina 74
— în abcese hepatice 252
— — arsuri 261
— — endocardite 214
— — infecţii biliare 256
— — — urinare 248, 249, 250
— — metroanexite 258
— — otite 234
— — pneumonii 239, 240
— — septicemii 210
—, profilaxie 215
—, reacţii adverse 62
Cefamicine 75
Cefazolina 74
— în infecţii biliare 256
— — — urinare 249
Celulita 204, 262
Centedrin 123
Cerenţel 176
Chist hidatic hepatic 253
Chimotripsina 158
Chinidina 136, 137
Chinina 39
Chinoleină 39
Ciancobalamina 147, 197
Cianidanol 319
Ciclacilina 72
Ciclobarbital 113, 114, 291
Cicloserina 51
— în infecţii urinare 88
— — tuberculoză *87*
—, mecanism de acţiune 53
—, reacţii adverse 63
CID 38, 30
Cifoform 89, 332, 333
Cimbrişor de cîmp 161, 176
Cimbru de cultură 161
Cinaria 168
Ciocolax 175
Ciroza hepatică 28, 151, 166, 171, 183, 287, 313, 316, 367
Citarabina 228
Citozinarabinoza 91
Citrat de cafeină 297
Ciuboţica cucului 161
Clemastina 133
— fumarat *40*
Clemizolpenicilina 70
Clindamicina 86
—, absorbţie 96
—, difuziune în bilă 104, 256
— în celulite 262
— — difterie 270, 271
— — otite 234
— — septicemii 211
— — sinuzite 233
—, profilaxie 261
—, reacţii adverse 66, 340
—, spectru 54
Cliochinol *89*, *91*, 177, 319, 332, 333
Clofedanol 157, 277, 300
Clonidina 144
Clor 193, 332
Cloramfenicol 51, **79—81**, *82*
—, absorbţie digestivă 80, 96
—, difuziune în SNC (L.C.R.) 80, 101
— în celulite 262
— — dizenterie 80, 337
— — febra butonoasă 355
— — — tifoidă 328, 329
— — gangrena gazoasă 363
— — holeră 345
— — infecţii urinare 80, 248
— — laringite acute 235
— — leptospiroză 377
— — meningita meningococică 218, 219
— — meningite cu enterobacterii 221, 222
— — metroanexite 258
— — pestă 372
— — pneumonii 239
— — rujeola complicată 278
— — septicemii 211
— — tifos exantematic 352
— — tusea convulsivă 274
—, mecanism de acţiune 53
—, pH optim urinar 247
—, profilaxie 364
—, reacţii adverse 60, 61, 63, 64, 80, 98, 107
—, spectru 54, 79
— hemisuccinat 79, 80, *82*, 329, 352
— palmitat 79, 80, *82*
Cloramina B 193
Clorocalcin 274
Clorochina *92*
Clorchinaldol *89*, 177, 332
Clordelazin 116, 175, 235, 273, 278, 304, 310, 349, 360
Clordiazepoxid 177
Clorfenoxamina *40*, 133
Clorhexidina 194, 251, 261, 285, 286
Clorhidrat de procaină 130
— — — cu adrenalină 131
Cloromicetina 51, 79, 328
Cloropiramina *40*, 133
Clorotiazida 163
Clorpromazina **115—116**, 175, 211, 228, 273, 349, 360
Clortestosteron acetat 45
Clortetraciclina 98
Clorură de amoniu 89, 158, 162, 172, 247
— — etil 111
— — var 193
— — zinc 188
Clotrimazol 90, 211, 225
Cloxacilina 71, *75*
Coada calului 166, 167
— racului 176
— şoricelului 161, 167, 176
Coagulare intravasculară diseminată, vezi CID
Codamin 42, 122, 300
Codeina 199, 122, 157, 158, 277, 300
Codenal 42, 119, 238, 157, 277, 300
— cu acţiune prelungită 119
— retard 157
Cofeina **122—123**, 126, 162, 167, 300
— natriu benzoică 123
Colebil 169, 255
Colecistita 168, 252, 254, 255, 256
Colecistokinetice **168—169**
Coleretice 168—169
Colestiramina 322
Colimicin 79, 338, 340
Colimycine 79
Colina 178, 320
Colir cu sulfacetamină *92*
Colisan 178, 320
Colistina 54, 79, *79*
— în dizenterie 338
— — enterocolita colibacilară 340
— — infecţii biliare 256
— — — urinare 248, 249, 250
— — pneumonii 240

Scanned with OKEN Scanner

— — septicemii 210, 211
—, pH optim urinar 247
—, reacţii adverse 61
—, rezistenţă 247
Colita ulceroasă 86, 189, 197, 204, 244
Coma barbiturică 35
— diabetică 35, 186, 187
— hepatică 35, 39, 42, 182, 317, 322, 323
Complamin 142
Conjunctivita cu incluzii 11, 83
Cord pulmonar cronic 28, 162, 163
Coriandru 176
Coronarodilatatoare **139—141**
Cortelax 174
Cortex frangulae 173
Corticoizi, vezi Hormoni glucocorticoizi
Cortizol 179
Cortizon 39
— acetat 39, 182
Cortrosin depôt 189
Cosaldon-retard 143
Cotazym forte 170
Cotrimoxazol 84
— — abces cerebral 227
— — bruceloză 368, 369
— — dizenterie 337, 338
— — enterocolita colibacilară 340
— — febra tifoidă 329
— — holeră 345
— — infecţii biliare 256
— — — urinare 88, 249,250
— — meningita meningococică 219
— — meningite 220, 221, 222, 223
— — metroanexite 258
— — otite 234
— — pneumonii 238, 239, 240, 241
— — septicemii **210, 211**
— — sinuzite 233
— — uretrite 259
—, mecanism de acţiune 53, 84
—, pH optim urinar 247
—, reacţii adverse 63, 64
—, spectru 54
Crioconcentrat de globulină antihemofilică **149**
Cromoflavone 141
Crup 234
— difterie 16, 26, 268, 270
— gripal 299
— rujeolic 26, 275, 276, 278
— varicelic 282
— viral 26
Cruşin 176
Cuemid 322
Cumarina, derivaţi 372
Cynara scolimus 168

D

Dalacin 86, 270
D.D.T. 355, 372
Decaderm 260
Decanoat de nortestosteron 322
Decanofort 34, 45, 322
Decaris 44, 319
Dh—Ergotoxin 142
Delbet 44
Deltacortizon 183, 321, 322
Deltahidrocortizon 183
Deprimantele sistemului nervos central **111—122**, 171
Desacetillanatozid C 135
Deslanosid 135, 291, 353, 377
Detergenţi **195**
Dezacetilrifampicina 103
Dezinfectante 192—196
Dezoxicorticosteron 183
Dexametazona 183
Dextran-40 *29*, 155, 278, 292, 353, 377
Dextran-70 *29*, 155, 292, 353, 377
Diabet 28, 127, 186, 187, 244, 260, 262, 303, 316
Diafenilsulfona 83
Diaree 31, 47, 66, 80, 122
— acută infecţioasă 338
Diareea turiştilor 339, 341
Diazepam **117**, 228, 310, 323, 353, 360
Dibenzyline 30
Dibrombenzoloxichinoleina 333
Dicloroxichinaldina *91*, 332, 333
Dicloxacilina 71
Dicynone 150, 329
Dietilmorfina 157
Dietilstilbestrol 190
Difteria 16, 18, 19, 46, 50, 58, 85, 229, 230, 235, 260, **267—271**, 295
Digitala 105, 135
Digitalice 133, 134
Digitalina 135, 136, 291
Digitalis 291
— lanata 135
— purpurea 135
Digitoxina 135, 136, 291
Digoxin 135, 291, 353
Dihidralazina 145
Dihidroergocornina 126
Dihidroergocriptina 126
Dihidroergocristina 126
Dihidrostreptomicina 61, 76
Dihidrotestosteron 45
Dioctilsulfosuccinat de sodiu 174
Dionina 119, 157
Dioxichinoleina 296
Dipiridamol 141
Diskinezia biliară 129, 168, 169, 175, 254
Disulone 83
Diundecilinat de estradiol 190
Diuretice 145, **161—167**, 173
Diurocard 162, 247
Dizenteria 19, 60, 80, 82, 83, 325, 326, 331, 335—338
— amibiană 50
Dopamina 30, 144, 323
Dopegyt 144
Dormital 113, 114, 291
Dornaza pancreatică 40
Doxiciclina **81**
—, absorbţie digestivă 96
—, excreţie 62, 81
— în acnee 260
— — bruceloză 368
— — infecţii urinare 248
— — pneumonii 241
D—tubocurarina 360

E

Echinococoza 253
Ectima 259
Eczema 64, 200
— herpeticum 286, 287
— vaccinatum 23, 294
Ederen 163
Efedrina 30, 40, 107, **125**, 138, 159, 301, 333
Effortil 125
Efitard 70, *75*, 231
Emetina 92
Emetiral 175, 255, 277, 304, 322, 332
Emetizante 173
Encefalita gripală 181, 228, 299, 301
— herpetică 91, 228, 286, 287
— morbiloasă 181
— rubeolică 279
— urliană 303, 304

Scanned with OKEN Scanner

— vaccinală 181, 294
— variceloasă 282
— vericelozosteriană 228
Encefalite 23, 26, 65, 113, 118, 182, 216, 220, 226—229, 257, 276, 278, 311
Endocardite 16, 32, 35, 45, 60, 76, 77, 134, 137, 152, 153, 208, 213—215, 252, 257
Endonal-neu 320
Enterite 32, 34, 47, 82, 206, 331, 339, 340, 341
Enterocolite acute 170, 326, 336, 338—341
— virale 331
Enteroviroze 225, 306—312
Entobex 177
Enzime 201
Epicilina 72
Epilepsie 113, 144, 190
Epiglotită 26, 234
Ergocornina 142
Ergocriptina 142
Ergocristina 142
Ergomet 139
Ergotamina 125, 126, 139
Eritem nodos 265
Eritromicina 85, *85*, 87, 100
—, absorbţie digestivă 98
— difuziune în bilă 256
—, — — L.C.R. 219
— estolat 63
— etilsuccinat 85
—, excreţie 62, 101
— în angine 231, 232
— — antrax 364
— — celulite 262
— — difterie 270, 271
— — endocardite 215
— — enterita stafilococică 66
— — erizipel 373
— — gangrena gazoasă 363
— — infecţii biliare 256
— — — cutanate 259, 260
— — — urinare 248, 249
— — laringite acute 235
— — leptospiroză 377
— — listerioză 375
— — meningita meningococică 219
— — metroanexite 258
— — otite 234
— — pneumonii 239, 242
— — scarlatină 266
— — septicemii 210
— — uretrite 259
— la gravide 248
— lactobionat 61, 85, 366
—, mecanism de acţiune 53
—, pH optim urinar 247
—, profilaxie 261
— propionil *85*, 232, 266, 270, 274, 373, 375, 377
—, reacţii adverse 64
—, spectru 54
— stearat 85
—, T_{50} 57
Erizipel 16, 58, 257, 259, 260, 373—374
Erizipeloid 259
Essentiale 320
Estradiol 190
Estriol 190
Estrolent 190
Etambutol 60, 63, *87*, 96, 224
Etamsilat 150
Etilendiamina 162
Etionamida 60, 87, 98, 103
Eucalipt 158
Exantem de Boston 311
Excitante ale SNC 122—123
Expectorante 157
Extract de boldo 169, 255
— — chincona 50
— — crataegus 115
— — Cynara scolimus 255
— — ficat 168
— — hipofiză posterioară 189
— — opiu 176
— — pătlagină 158
— — tiroidă 185
— purificat de bilă 170
— total de glandă tiroidă 184
Extracte hepatice 147, 148
Extraveral 115

F

False macrolide 54, 86
Fanchinona *89*, 177, 319, 332, 333
Faringosept 231, 310
Fasconal 42, 122, 297, 300
Febra butonoasă 12, 355
— de tranşee 11, 12
— galbenă 313
— pătată a Munţilor Stîncoşi 11
— Q 12, 227, 242, 243, 353—354
— recurentă 227
— tifoidă 42, 47, 59, 66, 80, 84, 181, 227, 326—330, 331
— paratifoide 326
Fenacetina 122, 297
Fenazona 39
Fenazopirină 88
Fenicul 161
Fenilbutazona 39, 101, 103, 121—122, 153, 179, 228, 235, 285, 300, 304, 310, 311
Feniletilcarbinoil 169, 255
Fenilmercur boric 196
Fenilpropionat de testosteron 192
Feniramin *40*, 132, 269
— „R" *40*, 133
Fenisan 174
Fenitoina 118, 137
Fenobarbital 103, 113, 114, 115, 118, 119, 126, 128, 129, 153, 157, 228, 235, 273, 274, 277, 291, 300, 323, 360
Fenolftaleina 174, 175
Fenoli 193, 195
Fenosept 196
Fenoterol 160
Fenotiazina 115, 285
Fenoxibenzamina 30
Fenoximetilpenicilina 69, *75*
Ferronat 147
Festal 170, 319
Fibrina uscată de bou 173
Fibrinogen liofilizat 149
— uman injectabil 149
Fibrinolitice 145
Fier 146
— dextrin 147
— polimaltozat 45, 147
Fiere de bou 169
Fiobilin 169, 255
Fitomenadiona 43, 150, 153, 199, 274, 319, 322, 377
Fitoncide 54
Flaxedil 360
Flegmoane 24, 111, 204, 212, 262, 265, 290, 373
Flegmon periamigdalian 266, 276
Flegmonul planşeului bucal 26
Flori de tei 115
Flucloxacilina 71
Flufenazina 116
Flumetazonă pivalat *91*
Fluocinolon acetonid *91*
Fluocinolon N *91*
Fobenal 129, 332
Foladon 129
Formaldehida 195
Fortral 120
Framicetina 75, 78
Ftalilsulfatiazol 83, *84*, 337
Fucidina 87
Fumagilina 54

Scanned with OKEN Scanner

Fumarat feros 147
Furazolidona 177, 337, 345
Furosemid 34, 62, 161, **164—165**, 166, 228, 274
Furuncul 17, 212, 222, 259, 260, 333

G

Gaiacol 158
Galamina 360
Galcorin 174
Galenica 38
Gamma-globulină *23*, 45, 266, 274, 277, 281, 283, 286, 294, 324
— — umană specifică 274, 277, 281, 294
Gangrena gazoasă 25, 257, 262, 362, **363—364**
Gastrofibran 173
Gastrosedol 173
Gălbenele 176
Gentamicina 54, 73, 75, **77-78**
—, difuziune în bilă 104
— în abces cerebral 227
— — — hepatic 252
— — arsuri 261
— — endocardite 214
— — infecţii biliare 256
— — — urinare 248, 250
— — listerioză 375
— — meningite 222, 223
— — metroanexite 258
— — otite 234
— — pneumonii 239, 240
— — septicemii 71, 209, 210
— la gravide 248
—, profilaxie 215
—, reacţii adverse 61, 62, 103
Gentamycin 77, 370
Genţiana 168
Geopen 73
Germanin 50
Gesol 344
Ghinţura 176
Ginosedol B 190
Glaucom 127, 128, 129, 140, 163, 166
Glicerilgaiacolat 158
Glicerina 66, 174, 228
— boraxată 328
Glicerofosfat de sodiu 168
Glubifer 45, 147
Gluconat de chinidină 136
Glutamat de calciu 323
— — potasiu 323
— — sodiu 323
— feros 147
Gonoree 24, 60, 70, 258, 259
Gramicidină 53, 54
Gripa 17, 90, 216, 239, 241, 242, 243, 275, **297-302**
Griseofulvina 53, 54, 60, 62, 63, *90*, 96
Griseofulvin M *90*
Guanetidina 144, 145
Guanidina 335

H

Halogeni **193-194**
Haloperidol 116
Hecogen 45, 163
Hemofilie 148, 149
Heparagène 320
Heparina 31, **151-152**, 153
— lipocaică 97
Hepatita acută virală 19, 23, 36, 39, 46, 47, 151, 154, 155, 168, 174, 177, 181, 182, 195, 254, **312-325**
— — — posttransfuzională 44, 314, 324
— cronică 174, 177, 197, 254, 313, 315, 316, 321
Hepatoprotectoare **177-178**
Herpangina 230, 310
Herpes 17, 218, 238, 310
— cutanat 286
— genital 286
— simplex 189, 259, **285-287**
— zoster 91, 118, 259, 283, **284-285**
Hetacilina 72
Hexaclorofen 260
Hexestrol 191
Hialuronidaza 41, 201
Hibitane 194, 251, 285
Hidantoina 118
Hidrat de cloral 112, 123, 349, 353, 360
— — argint 195
Hidroclorotiazida 164
Hidrocortizon 30, 39, *91*, 179, 182, 286, 338
— hemisuccinat 30, 32, 39, 182, 212, 219, 235, 266, 269, 270, 273, 278, 291, 301, 310, 321, 322, 323, 329, 333, 353, 361, 365, 366, 369, 374, 377
Hidromorfon 119
— atropină 119
— scopolamină 119
Hidroxiclorochina *92*
Hidroxid de aluminiu 172, 274
— feric 147
— — polimaltozat 147
Hidroxizina 117, 310
Hipazin 145
Hipertensiune arterială 26, 116, 123, 127, 128, 134, 141, 143, 144, 162, 244, 357
Hipertiroidie 113, 114, 117, 125, 126, 185, 197
Hipnotice 107, **111-114**
Hipopresol 145
Hiposerpil 144
Histamina 39, 109, 119, 125, **131-132**, 167
Histaminoglobulină *23*
Histidina 131
Holera 18, 32, 34, 47, 66, 82, 58, 325, 326, 331, 339, 340, **341-346**
Homatropina 129
Hormon adrenocorticotrop 180, 188
— folicular 189
— luteotrop 189
— tireotrop 188
Hormoni **178-192**
— androgeni 45, 179, **183, 191-192**
— corticoizi, vezi Hormoni glucocorticoizi
— corticosuprarenali **178-184**
— estrogeni 189, 190
— genitali 183
— glucocorticoizi 30, 40, 96, 107, 114, **179-183**, 235, 270, 273, 278, 283, 285, 291, 297, 301, 304, 311, 320, 323
— gonadotropi 189
— hipofizari 185, **188-189**
— mineralocorticoizi 179, 183
— ovarieni **189-191**
— pancreatici **186-188**
— sexuali **189-192**
— tiroidieni **184-186**
Hormonul corpului galben 190, 191
— de creştere 188
Hospitalism 46, 358
Hyason 41, 201
Hydergine 126, 142

I

Iarbă mare 161
Ibuprofen 39

Scanned with OKEN Scanner

Icter nuclear 63, 64, 83, 113
Ictere de sarcină 313
— obstructive 150, 163, 178
Idoxuridina, vezi IDU
IDU 91, 228, 286, 287
Imidazol 90
Impetigo 259, 260
Imunoglobuline 21, 22, *23*, 48, 324
— umane specifice 21, 22, *23*, 269, 294
— — — antirubeolă *23*, 281
— — — antirujeolă *23*, 277
— — — antipertusis *23*, 274, 275
— — — antitetanos *23*, 359
— — — antivariolă *23*, 292
Imunostimulent „Corynebacterium parvum" *24*, 44
Inderal 126
Indocid 122
Indometacina 39, 122
Infecția cu virus citomegalic 287-288
— streptococică 19, 50, 60, 68, 70, 83
Infecții acute digestive 325-326
— ale pielii 259-263
— — țesutului subcutanat 259-263
— biliare 42, 58, 72, 206, 253-256
— cu anaerobi 82, 86, 362-364
— — spectru polietiologic 203-263
— — virusuri Coxsackie 306-307, 310-311
— — — ECHO 306-307, 311
— cutanate 24, 257
— de cateter venos 37
— digestive 306-346
— genitale 257-259
— hepatobiliare 252-256, 257
— iatrogene 244, 245, 259
— intraspitalicești 242, 251
— nozocomiale 66, 213, 259
— urinare 17, 58, 60, 72, 73, 80, 84, 206, 243-251, 257, 358, 359
Inhalant 233
Inhibitori ai anhidrazei carbonice 162
Inozitol 178
Insuficiență respiratorie acută 25-27
Insulin Lente 187
Insulina 34, 179, 180, 186-188, 320
— P 187
Intencordin 141
Intensain 141
Interferon 91, 319
Intertrigo 196, 259
Intestopan 177
Intoxicația alimentară stafilococică 333-334, 340
— cu atropină 127
— — barbiturice 123, 156, 165
— — CO 35
— — narcotice 156
— — stricnină 112, 113
— digitalică 137
Iod 184, 186, 194, 193, 332
— iodurat 186, 194
Iodclorhidroxichinoleina 332
5-Iod-2-dezoxiuridina, vezi IDU
Iodura de potasiu 158, 186
— — sodiu 158, 186, 194
Ipeca 173
Isop 161
Isoprenalina 30, 138, 160
Isoproterenol 30
Isuprel 30
Izofan-zinc-insulină 187
Izoniazida 60, 63, 64, 87, 196, 197, 224
Izoprinozina 228

K

Kalicreina 143, 201
Kanamicina 77
—, intravezical 251, 361
— în dizenterie 337
— — endocardite 214
— — listerioză 375
— — meningite 221, 222
— — metroanexite 258
— — pneumonii 239, 240
— — septicemii 209, 210, 211
— — tularemie 370
— — uretrite 259
—, local 92
—, metabolizare 103
—, mod de acțiune 75
—, reacții adverse 61
—, spectru 54, 76
— sulfat 77, 79, 301, 338, 370
Kaposi, erupția varicelliformă 286
Karion 156
Katein 201
Kayexalat 34
Keflin 74
Kelen 111
Keratita 23, 285, 374
— herpetică 91, 286, 287

L

Lactinium 320
Lactat de sodiu 344
Lactuloza 323
Lambliaza 177
Lanatozid C 135
Laringita striduloasă 299
— acută obstructivă 16, 37, 182, 235, 296
Laringite acute 234-235
Laudanum 338
Lauronil 129
Laxativ 174
Laxative 147, 173
Legalon 320
Lepra 83
Leptospiroza icterohemoragică 375
Leptospiroze 34, 47, 72, 216, 224, 227, 252, 375-378
Levamisol 44, 319
Levomepromazina 116, 285
Lichior purgativ 175
Lidocaina 131, 137, 139
Limfogranulomatoza venerianã 11
Limforeticuloza benignă de inoculare 11
Lincocin 86
Lincomicina 86
—, absorbție 96
—, difuziune în bilă 256
— în abces hepatic 252
— — celulite 262
— — otite 234
— — pneumonii 239
— — septicemii 210, 211
— — sinuzite 233
—, reacții adverse 63, 64, 66
—, spectru 54
—, structură 56
Lineol 169
Lizadon 129, 246, 255, 332
Lizostafina 53, 54, 87
Liotironina 185
Listerioza 72, 374-375
Lizozim 91, 319, 325
Locacorten-Vioform *91*
Long-Insulin 187
Lupus eritematos diseminat 65, 181
Luteina 190

Scanned with OKEN Scanner

Lyogen 116

M

Macrodex 155
Macrolide 85-86, 159
—, absorbţie digestivă 96
—, excreţie 104
— în meningite 221, 222
— — rujeola complicată 278
— — scarlatină 266
—, reacţii adverse 60
—, spectru 54
—, structura 56
Madiol 45
Mafenid 83, 261, 358
Magnezia carbonică 173
— usta 172, 361
Malaria 19, 34, 50, 58, 83, 227, 252
Mandelamina 89, 247, 248, 250
Manitol 34, 166, 219, 274
Marbadal 358
Marboran 91
Marfanil 358
Marisang *29*, 155
Masa trombocitară 149
Măceşe 166, 176
Mecopar forte 320
Medroxiprogesteron 191
Megacillin 70
Menadion 150, 199
Menilfenidat 123
Meningita cerebrospinală epidemică 216, **217-220**
— cu enterobacterii 221
— leptospirotică 216, 224
— listeriană 374
— meningococică 58, 216, **217-220**
— pneumococică 220
— purulentă 217, 222, 233, 278
— seroasă 308, 311
— stafilococică 222
— tuberculoasă 181, 223, 224
— urliană 303, 304
Meningite acute 58, 83, 113, 118, **215-226**, 227, 234, 257
— bacteriene 215, 217
— cu lichid clar 216
— — piocianic 222
— — protozoare 225
— fungice 225
— virale 17, 216, **225-226**
Meningoencefalita acută 42, 129, 223, 225, 226, 299, 374
— herpetică 286
Menopauza 117, 190, 200
Menta 161, 176
Mentol 169, 322
Meprobamat 117, 172, 310, 360
Merişor 166
Mesteacăn 166
Metaciclina 81
Metadona 120
Metampicilina 72
Metaraminol 29
Metaspar 320
Metenamina *89*, 169, 247, 250
Meticilina **71**, *75*
—, pH optim urinar 247
—, reacţii adverse 60
Metildopa 139, 144
Metilglucozamina 76
Metilmorfina 119, 157
Metiltestosteron 192
Metiltiouracil 185
Metisazona 91, 291, 292, 294
Metoclopramida 176, 255
Metosept 196
Metroanexite 257, 258
Metronidazol *92*
— în abces hepatic 252
— — — amibian 253
— — avort septic 258
— — celulite 262
— — infecţii cu anaerobi 71, 209, 211
— — septicemii 209
—, profilaxie 261
Mexaform *89*, 177, 332, 333
— P 177, 332, 333
Mexase 177, 319, 333
Mialgia epidemică 310
Micerina 75, 78
Miconazol 90, 211, 225
Micoze 14, 17, 90, 196
Mielite 282, 301, 304
Migrena 126, 132
Mincortid 183
Minociclina 81, 220, 241
Miocardita 112, 189, 268, 298, 299, 306, 311
— diferică 32, 268, 270
— nou-născuţilor 310
— scarlatinoasă 265
— tifică 32
— varioloasă 290
— virală 32
Miofilin 32, 160, 162
Miorelaxante 360
Miostin 128, 173
Miozita 262, 363
Mixedem 185
Moldamin 70, *75*, 231, 232, 266, 373
Mononucleoza infecţioasă 229, 295-297
Morfina 105, 108, **119**, 129, 156, 176, 255, 349
— cu atropină 119
Mucilagiu vegetal 174
Mucosolvin 159
Multiglutin 323
Muşeţel 176, 231, 265, 286, 291, 296, 300, 304

N

Nafazolina 139
Nalbă 161
Naposim 45
Napoton 117, 310
Narcotice 101, **111**
N-butil scopolamina 129, 130
Nebacetin 79, 259, 261
Nefrix 164
Negamicin 78, *79*, 323, 337
— B *91*
Negram 248
Nematocton *92*
Neoanemovit 45, 147
Neohepar 45, 148
Neomicina 54, *75*, **78**, *79*, *91*, *92*
— A 78
— B 78
— C 78
— intravezical 251
— în coma hepatică 323
— — dizenterie 337, 338
— — herpes 286
— — uretrite 259
—, profilaxie 261
—, reacţii adverse 61, 98
Neopepulsan 171
Neopreol *91*
Neoxazol 83, *84*, 247, 248
Neuroleptice **115-117**, 285
Neuroviroze paralitice 307, 310
Nicetamida 138
Niclosamid *92*
Nicotinadenindinucleotid 324
Nicotinamida 142, 198
Nidacil 135, 353
Nidoflor *91*
Nilfan *40*, 133, 286, 361
Nistatina *90*, *91*
— în angine micotice 231
— — septicemii cu fungi 211

Scanned with OKEN Scanner

— la prematuri 64
—, local 66
—, profilaxie 328
—, reacţii adverse 60
Nitrat de argint 251
Nitrazepam 114
Nitrit de amil 140
Nitriţi 139
Nitrofuran 60, 63, 64, 88, 233, 338
Nitrofurantoină 88-89
— în infecţii urinare 88, 248, 249, 250
— — insuficienţa renală 62
— la gravide 248
—, pH optim urinar 88, 247
—, reacţii adverse 63, 65, 88
—, structură 56
Nitrofurazona 259, 328
Nitroglicerina 97, 140
— R 140
Nizotin 87
N-metil-izotintiosemicarbazona 291, 292
Nocardioza 83
Noradrenalina 29, 30, 106, 124-125, 138, 139, 144, 323
Noraminofenazona 130, 300
— metasulfonat de sodiu 121
Norartrinal 30, 31, 124. 138
Norbetalon 45
Noscapina 157, 301
Novalgin 121
Novobiocina 87
—, mecanism de acţiune 53
—, reacţii adverse 64, 65
—, spectru 54
Novocaina 61, 70, 130-131, 321, 322
Novodrin 138
Nozinan 285
Nuc, frunze de 176
Nutryzim 319

O

Obezitate 173, 185
Obligeană 176
Odolean 176
Oestriol 191
Oleandomicina 85, 86
—, reacţii adverse 63, 65
—, spectru 54
Oleu de parafină 361
Oligozaharide 53, 103
Opiu 156, 157, 176
Orciprenalina 160
Oreion 23, 225, 303-305
Orhita urliană 38, 303, 304
Ornicetil 323
Ornitoza 242
Osteomielita 60, 86
Osteoporoza 180, 190, 192, 200
Osul iepurelui 166
Otite 195, 216, 233-234, 276, 278, 279, 280
Otoantrite 233-234
Otomastoidite 233-234
Oxacilina 71, 75, 78
—, absorbţie digestivă 96
—, difuziune în bilă 256
— în abces cerebral 227
— — arsuri 261
— — celulite 262
— — enterita stafilococică 66, 340
— — infecţii biliare 256
— — — cutanate 259
— — — urinare 249, 250
— — laringita acută 235
— — metroanexite 258
— — pneumonii 239
— — scarlatină 266
— — septicemii 209, 210
—, pH optim urinar 247
—, spectru 74
Oxalidindiona 118
Oxichinaldine 177
Oxichinoleine 39, 177
Oxichinolinsulfidimetilaminochinozina 122
Oxid de magneziu 172
— galben de mercur 92
Oxifenilbutazona 103
Oxifenisatina 174
Oxifenoniu 89, 177, 332, 333
Oxitetraciclina 91
Oxiuran 92
Ozon 194

P

Padutin-depôt 143
Pamoat de pirviniu 92
Panariţiu herpetic 286
Pancreatina 177
Pancreatita 201, 202, 303
Panencefalite 226, 228
Paniculita 262
Papaverina 129, 139, 142, 175, 246, 255
Paracetamol 41, 121, 286, 304
Paraformaldehida 195
Paralizia facială 268, 282, 284, 311
Paralizia vălului palatin 268, 271
Paranoia acută 116
Pararozanilina 92
Parasimpaticolitice 124, 128-130, 171, 175
Parasimpaticomimetice 109, 127-128
Paratifoide 326
Parazitoze 19, 83
Paromomicina 54, 75, 78, 338
Parotidita epidemică 303-305
Pasiflora 114
Pasinal 114, 291
Păducel 161, 176
Păpădie 176
Pătlagină 161
Pelagra 198
Pelicule de fibrină 149
Pelin 168, 176
Pelviperitonite 201, 257, 258
Pemfigus 181, 189, 259, 260
Penicilina, asociere cu streptomicina 77
—, CMI pentru pneumococ 220
—, difuziune în bilă 104
— în infecţii cu streptococ beta-hemolitic 58, 60
— la purtători de difterici 271
—, reacţii adverse 31, 101, 108, 210, 215, 221, 232, 233, 270
— G 67-69, 70
— —, difuziune în bilă 256
— —, istoric 51
— — în angine 231, 232
— — — celulite 262
— — — difterie 270
— — — endocardite 214
— — — erizipel 373
— — — gangrena gazoasă 363
— — — gonoree 259
— — — gripa complicată 301
— — — infecţii biliare 256
— — — — urinare 250
— — — leptospiroze 377
— — — listerioză 375
— — — meningita meningococică 218, 219
— — — meningite 220, 222
— — — metroanexite 258

Scanned with OKEN Scanner

— — — orhite 259
— — — pneumonii 238, 240, 241
— — — scarlatină 266
— — — septicemii 209, 210, 211
— — — sinuzite 233
— — la purtătorii de tific 330
— — potasică 61, 62, 67, 69, 75, 215, 270, 375, 377
— —, profilaxie 215, 261, 361, 362, 364
— —, reacţii adverse 60, 62, 63, 64, 65
— — sodică 61, 62, 67, 68, 69, 75, 215, 270, 375, 377
— —, spectru 72
— V 69-70, 75
— —, absorbţie digestivă 96
— —, administrare 107
— —, istoric 51
— — în angine 231
— — — endocardite 214
— — — erizipel 373
— —, profilaxie 215, 232
—, T^{50}
Peniciline 54, 67-73, 74, 159
—, absorbţie digestivă 98
—, excreţie 62
— în rubeola complicată 280
— la prematuri 64
—, legare de proteine 101
—, reacţii adverse 60, 61, 110, 363
— rezistente la penicilinaza stafilococică 70-71
— semisintetice 51, 64, 278
—, structură 56
Pentaeritril tetranitrat 140
Pentalong 140
Pentazocina 120
Pentifilina 143
Pentothal 113
Pepsina 170, 171
Peptocolin 169, 255
Peptolide 54, 86
Peptona 169
Perhidrol 194
Pericardita 204, 212, 296, 299, 311
Perifen 126
Permanganat de potasiu 231, 260, 291
Perogen 194
Peroxid de hidrogen 194
— — uree 194
Persantin 141
Pesta 18, 58, 77, 371-372
Petidina 19, 108
Pielonefrita 34, 204, 243, 244, 250
Pilocarpina 127
Pimeclona 156
Pin 161
Pinen 169
Piodermite 212, 260
Piperazina 92
Pir 166
Pirazinamida 60, 63, 87
Pirazol 121
Piridoxina 63, 197
Pirimetamina 83
Pirolidin-metiltetraciclina 81
Pivalat de flumetazon N 91
Pivampicilina 72
Pladmin 92
Plasma antihemofilică 149
— defibrinată 153
— integrală proaspătă 149
— liofilizată 153
— nativă 153
— uscată 29
— — antihemofilică 149
Plăgi 24, 58, 78, 195, 204
Plegomazin 116, 273, 278, 304, 332, 349, 360
Pleurodinia epidemică 310
Pneumonia cu H. influenzae 240
— — Klebsiella pneumoniae 239
— — Mycoplasma pneumoniae 237, 241, 242
— gripală 299
— pneumococică 235, 236, 237, 238
— variceloasă 282
— varioloasă 290
— viro-bacteriană 242
— zosteriană 285
Pneumonii 17, 26, 38, 42, 58, 83, 216, 227, 235-243, 276, 278, 279, 287
— bacteriene 82, 237, 240, 241, 290, 301
— cu chlamidii 237, 242
— — Coxiella burneti 242
— — ricketsii 237
— — stafilococ 238, 239
— — streptococ ß-hemolitic 238
— interstiţiale 236, 286
— mixte 82, 236
— nebacteriene 241
— virale 237, 241
Podbal 161
Poliartrită cronică evolutivă 122, 181
Polidin 24, 44, 260
Poliomielita 19, 25, 26, 46, 229, 275, 289, 306, 308-312, 314
Polimixina B 54, 79
— — în dizenterie 338
— — — enterocolita colibacilară 340
— — — infecţii biliare 256
— — — — urinare 250
— — — septicemii 211
—, mecanism de acţiune 55
— —, pH optim urinar 247
— —, reacţii adverse 61
— — sulfat 79, 338, 340
— E 54, 79
— —, mecanism de acţiune 55
— —, reacţii adverse 61
Polimixine 54, 78-79
— în dizenterie 338
—, mecanism de acţiune 53, 55
—, reacţii adverse 62, 64
—, structură 56
Polinevrite 63, 88, 197, 268
Polipeptide 54, 247, 256
Poliradiculonevrite 282, 299, 301, 311
Polivitamine 319
Pomada oftalmică 287
Porumb, mătase 166, 167, 176
Prednisolon 183, 91
Prednison 39, 91, 102, 183, 235, 266, 269, 270, 273, 278, 283, 297, 304, 311, 321, 322, 329, 261, 366, 369, 374, 377
Prenilamina 140
Primidon 118
Pristinamicina 54, 86
Pro-Banthine 171
Probenicid 68, 259
Procaina 64, 70, 130, 131
Procainpenicilina 70, 75
—, absorbţie 99
— la prematuri 64
Proclorperazina 175, 255, 277
Progesteron 190, 191
Proguanil 92
Prometazina 40, 116, 132, 270, 273, 277, 278
Prontosil 50
Propantelina 171
Propranolol 126, 127, 137
Prostigmina 127

Scanned with OKEN Scanner

Protamin-zinc-insulină 187
Proteaze pancreatice 170
Protionamida 87
Psittacoza-ornitoza 11
Pudră de fibrină 149
Pulberea de foi de digitală 135
— — lob posterior de hipofiză 189
— — opiu 156, 176
Purgative 173-175
Purgofen 175
Purinor 320
Puromicina 53
Pyopen 73
Pyostacine 86
Pyramidon 41, 121

R

Rabia 23, 216, 225, 226, 229, 347-351
Radix calami 173
Rahitism 199, 200
Raticide 372
Rauwolfia serpentina 143
Răchitan 176
Rășini 158
Rectocolite ulcerohemoragice 83
Redergin 126, 142, 320
Reglan 176, 255, 322
Reserpina 139, 143, 144, 145
Retrohipofiză 189
Reumatism articular acut 58, 120, 183, 265, 266
Reverin 61, 352, 368, 372
Rheomacrodex 155
Riboflavina 197
Rickettsioza variceliformă 11
Rickettsioze 17, 19, 42, 58, 82, 216, 227
Rifamicina S.V. 86
Rifamicine 86-87
Rifampicina 87, *87*
—, absorbție digestivă 96
—, difuziune în bilă 256
—, excreție 62, 104
— în gonoree 258, 259
— — infecții biliare 256
— — meningite 221, 224
— — pneumonii 239
—, mecanism de acțiune 53, 55
—, metabolizare în organism 103
—, pH optim urinar 247
—, reacții adverse 63, 64
—, rezistența 56, 60, 247
—, spectru 54
Ringer, soluție 332, 366, 372
Rinofug 139, 233
Ristocetina 53, 87
Rivanol 260
Rocmaline-désodée 323
Roiniță 176
Roliteraciclina 81, *82*
— în antrax 366
— — bruceloză 368
— — pestă 372
— — tifos exantematic 352
—, reacții adverse 61
Romergan *40*, 116, 132, 235, 269, 270, 273, 277, 278, 286, 310, 322, 361
Rostopasca 176
Rovamycine 86
Rovitrat 45, 148
Rowachol 169, 255
Rubeola 23, 227, 279-281
Rujeola 17, 23, 227, 239, 241, 243, 275-279, 289, 311
Rutosid 198, 229, 310

S

Sadamin 142
Salazapyrin 83
Salazosulfapiridina 83
Salbutamol 160
Salicilamida 39, 121, 122
Salicilat de sodiu 39, 120, 169, 300
Salicilați 97, 198
Salmoneloze 252
Salvarsan 50
Salvie 161
Saprosan *89*, *91*, 177, 260, 332, 333
Săruri de amoniu 158
— — aur 39
Scabia 19
Scarlatina 16, 18, 46, 58, 227, 229, 264-267
Scobutil 42, 129, 172, 246, 255, 332
— compus 42, 130, 246, 255, 332
Scopolamina 129
Scorbut 198
Scrub typhus 11
Secretolitice 158-159
Sedative 114, 117, 310
Septicemia carbonoasă 210
— cu enterococ 211
— — fungi 211
— — meningococ 181, 206
— — piocianic 206
— — pneumococ 206
— — salmonele 206, 211
— de cateter 204
— post abortum 71
— stafilococică 28, 206, 210, 222, 239, 340
— streptococică 373
Septicemii 16, 17, 30, 32, 45, 47, 60, 203-213, 216, 217, 257, 258, 262, 290, 352, 364
— cu anaerobi 206
— — bacili gramnegativi 28, 206
—, tratament 23, 24, 34, 37, 45, 60, 84, 203, 207-212, 236, 252
Septrin 84, 219, 221, 222, 223, 249, 329, 330, 337, 340, 345, 368
Ser antibotulinic 21, 335
— anticărbunos *21*, 366
— antidifteric *21*, 269
— antidizenteric *21*, 335
— antigangrenos polivalent *21*, 363, 364
— antimeningococic *21*
— antiperfringens *21*
— antirabic *21*, 348, 349, 350
— antistafilococic *21*
— antistreptococic *21*
— antitetanic *21*, 359, 362
— de convalescent 22
Shigeloza 335, 339
Sifilis 50, 70, 259
Silicat hidratat de aluminiu 173
Silimarina 320
Simpaticolitice 124, 125-127
Simpaticomimetice 40, 109, 124-125, 159
Sindrom cenușiu 63, 64
— Cushing 180, 182, 189
— Löffler 65, 181
— Walterhouse-Friderichsen 28, 181, 217, 218
Sinergistine 54, 86
Sintalgon 120
Sintofolin 191
Sintolax 174
Sinuzite 42, 65, 86, 216, 232-233
Sirenon 42
Sirogal 158
Sirop de pătlagină 158
Sisomicina 78
Sînge conservat 153
— integral 29, 149
Soframicina 78
Solvocilin 61, 81, *82*, 345, 352, 366, 368, 372
Sorbitol 323

Scanned with OKEN Scanner

Sovîrf 161
Spasmocromona 141
Spectinomicina 258
Spiractin 156
Spiramicina 85, 86, 101
—, spectru 54
Spironolactona 161, 166
Stafilococii 204, 222, 259
Stafilomicina 54, 86
Stamicin *90*, 231, 328
Stejar, coaja de 176
Stimulante ale motilităţii digestive **173-175**
— — secreţiilor digestive **167-168**
Stomatite 66, 229, 230, 231, 232, 276
Strepancil 76, 79, *87*, 370, 372, 377
Streptidina 76
Streptokinaza 41
Streptomicina 54, 75, **76-77**, *79*, *87*, 103, 197
—, CMI la H. influenzae 221
— intravezical 361
—, istoric 51
— în bruceloză 368
— — dizenterie 337
— — endocardite 214
— — leptospiroză 377
— — listerioză 375
— — meningite 224
— — metroanexite 258
— — pestă 372
— — pneumonii 239
— — septicemii 211
— — sinuzite 233
— — tularemie 370
—, reacţii adverse 31, 61, 62, 65
—, rezistenţă 56
— sulfat 76, 79, *87*, 368
—, T_{50} 57
Strevital 76, *79*, *87*, 368, 370, 372, 377
Stricnina 123
Strofantina 135
Substanţe mucilaginoase 176
— oxidante **194-195**
Substituente ale secreţiilor digestive **170**
Substituenţi de plasmă 29, *29*
Succinilcolina 360
Sulfacetamida sodică *92*
Sulfafenazol 83, *84*, 247, 248
Sulfafurazol *84*, 248
Sulfagaiacolat de K 158
Sulfametin 83, *84*, 247, 248
Sulfametoxazol 84, 249, 337, 368
Sulfametoxidiazina 83, *84*, 248
Sulfamide 53, 60, **82-84**, 106
—, absorbţie digestivă 104
—, administrare 96
— în angine 232
— — dizenterie 335, 337
— — infecţii urinare 88, 248, 249
— — meningita meningococică 218
— — scarlatină 266
—, local 291
—, metabolism 103
— neresorbabile 337
—, pH optim urinar 247
—, profilaxie 220
—, reacţii adverse 62, 64, 65, 108, 109, 198
—, spectru 54
—, structura 56
Sulfamylon 83, 261, 358
Sulfat de atropină 128, 255
— — magneziu 169, 174, 228, 321
— — protamină 152
— — sodiu 174
— — streptomicină 61
— — stricnină 123
Sulfatolamida 358
Sulfone 83
Sumetrolim 84, 249
Sunătoare 176
Supercortizol 39, 183
Superprednol 39, 183, 235

Ş

Şancru moale 83

T

Talpa gîştei 161
Tarosin 229
Tartrat de ergotamină 126
Tavegyl *40*, 133
Tebeform 87
Tebemicin *87*
Tego-103-G 195
Tei 161
Teobromina 162
Teofilina 98, 160, 162
Teramicina 81
Terizidona 88, 249
Terpin hidrat 158
Testolent 192
Testosteron 34, 45, 192
Tetanie 114
Tetanos 16, 19, 23, 26, 112, 113, 117, 129, 356-362
Tetraciclina **81-82**, *82*
—, difuziune în bilă 256
— în acnee 260
— — angine 232
— — bruceloză 368, 369
— — dizenterie 60, 337, 338
— — febra butonoasă 355
— — — Q 354
— — gonoree 258
— — herpes infectat 286
— — holeră 345
— — infecţii biliare 256
— — pestă 372
— — pneumonii 238, 241, 242
— — tifos exantematic 352
— — tularemie 370
— — tuse convulsivă 274
— — uretrite 259
—, local *91*
—, mecanism de acţiune 53
—, pH optim urinar 247
—, profilaxie 261
—, reacţii adverse 63, 64
—, T_{50} 57, 81
Tetracicline 51, **81-82**, 159
—, administrare 96
—, difuziune în bilă 81, 104
— în angine 266
— — rujeola complicată 278
—, reacţii adverse 60, 62, 64, 80, 81, 82
—, spectru 54, 81
—, structură 56
Tetraciclinmetilizina 81
Tetracosactid 188
Tham 30, 33
Tiamina 196
Tiazidice 161, 166
Tietilperazina 175, 255
Tifos exantematic 11, 12, **351-353**
— murin 11
— pulmonar 12
Tinctura amară 168
— de aconit 158
— — cola 168
— — genţiana 168
— — iod 194, 261
— — valeriană 115
— — opiu 176
Tiopental 113
Tioridazin 116
Tiosemicarbazona 91
Tiouree 185
Tireostimulina 188

Scanned with OKEN Scanner

Tireotoxicoza 134, 137, 185, 186
Tiroidă 184, 185
Tiroton 185
Tirotricina 53, 54
Tiroxina 185
Tobramicina 78
Tolazolin 126, 141, 310
Tonic 45
Tonicardiace 291, **133-136**
Tonozit 178, 320
Torecan 175, 255, 304, 322, 332
Toxiinfecţii alimentare 16, 19, 32, 34, 47, 326, 330-333, 336
Toxina Shick 271
Toxoplasmoza 83
Traheobronşite 161
Trahom 11, 83
Tranchilizante **117**, 210
Trasylol 201
Trecid 158
Trei-fraţi pătaţi 161
Trepal 118
Triamcinolon *91*
Triamteren 166
Trichineloza 252
Triferment 170, 319
Trifluoperazina 116
Trifoi 168
Trimetoprim 84, 221, 368
—, mecanism de acţiune 53
Trioximetilen 195
Tripaflavina 196
Tripanosomiaza 50
Tripsina 40, 158, 170, 201
Trishidroximetil-aminometan 30
Trivaccin (diftero-tetano-pertussis) *24*, 271, 274
Trofopar 178, 320
Trombină umană injectabilă 149
— uscată 149, 329
Trombostop 153
Trometamina 33
Troscot 176
Tsutsugamushi 11
Tuberculoză 39, 60, 76, 77, 87, 181, 185, 190, 227, 230, 234, 237, 252, 259, 273, 316
Tularemia 66, 77, 369-371
Turbare, vezi Rabia
Turiţa mare 176
Tusan 42, 157, 238, 301
Tuse convulsivă 23, 59, 158, 227, 239, 272-275
Tusomag 158, 273

Ţ

Ţintaura 176

U

Ufrix 164
Ulcer gastroduodenal 109, 121, 123, 128, 141, 143, 163, 170, 171, 172, 182, 188, 321
Ulcerotrat 173
Ulcomplex 172
Ulei de parafină 169, 174
— — ricin 174
Uleiuri volatile 158
Unguent cu tetraciclină *91*
— — triamcinolon acetonid şi saprosan *91*
— oftalmic cu kanamicină *92*
— — cu oxid galben de mercur 2% *92*
— — — triamcinolon şi neomicină sulfat *92*
Unguraş 161
Untura de peşte 338
Ureidopeniciline 75
Uretrite 11, 258, 259, 374
Urovalidin 88
Urzică 161
Uticilin 73

V

Vaccin antidizenteric 338
— antigripal 302
— antiholeric 345
— antimeningococic 220
— antipertussis 274, 275
— antirabic 24, 349, 350, 351
— antiurlian 305
— antivariolic 293
— BCG *24*
— brucelic *24*, 369
— diftero-tetanic *24*, 361
— diftero-tetano-pertussis *24*, 361
— dizenteric viu Dr. Gh. Istrati *24*, 338
— gonococic *24*
— gripal inactivat şi purificat *24*, 302
— holeric *24*, 345
— polimicrobian *24*
— polimielitic *24*, 311
— stafilococic 23, *24*, 260
— streptococic *24*
— tifoidic *24*
— variolic *24*, 293
Vaccina 293-294
Valeriana 114
Vancomicina 87
— în septicemia stafilococică 210
—, mecanism de acţiune 53
—, reacţii adverse 62, 65, 87
—, spectru 54
Varicela 17, 23, 227, 241, 281-284
Variola 18, 91, 241, 288-293, 294
Varioloid 290
Vasculat 142
Vasoconstrictoare 138-139
Vasodilatatoare 139-143
Vasopresoare 138
Venostat 150, 329
Ventolin 160
Vermigal *92*
Vibramycin 241, 260, 368
Vidarabina 228
Vioform *91*, 177
Violet de genţiană 260
Viregyt 90, 300
Viroze eruptive 30
Viroze respiratorii 17, 26, 38
Vitamina A 199
— B_1 43, 196, 229, 277, 310, 318, 377
— B_2 43, 197
— B_5 198
— B_6 43, 63, 196, 197, 224, 229, 277, 310, 323, 377
— B_{12} 43, 45, 147, 148, 197, 229, 310, 318
— C 43, 147, 188, 198, 229, 247, 277, 310
— D 199, 200
— E 200
— F 200
— K 43, 150, 151, 152, 153, 196, 198, 199, 319, 377
— P 43, 198, 319
— PP 142, 198
Vitamine **196-200**, 228
Volbura 176

X

Xantina, derivaţi 139, 160
Xantinol-nicotinat 142
Xilina 61, 131, 137, 285
— cu adrenalină 131

Z

Zaharina 176
Zămoşiţa 167
Zona 17, 284

Scanned with OKEN Scanner

Dragă Ghiță

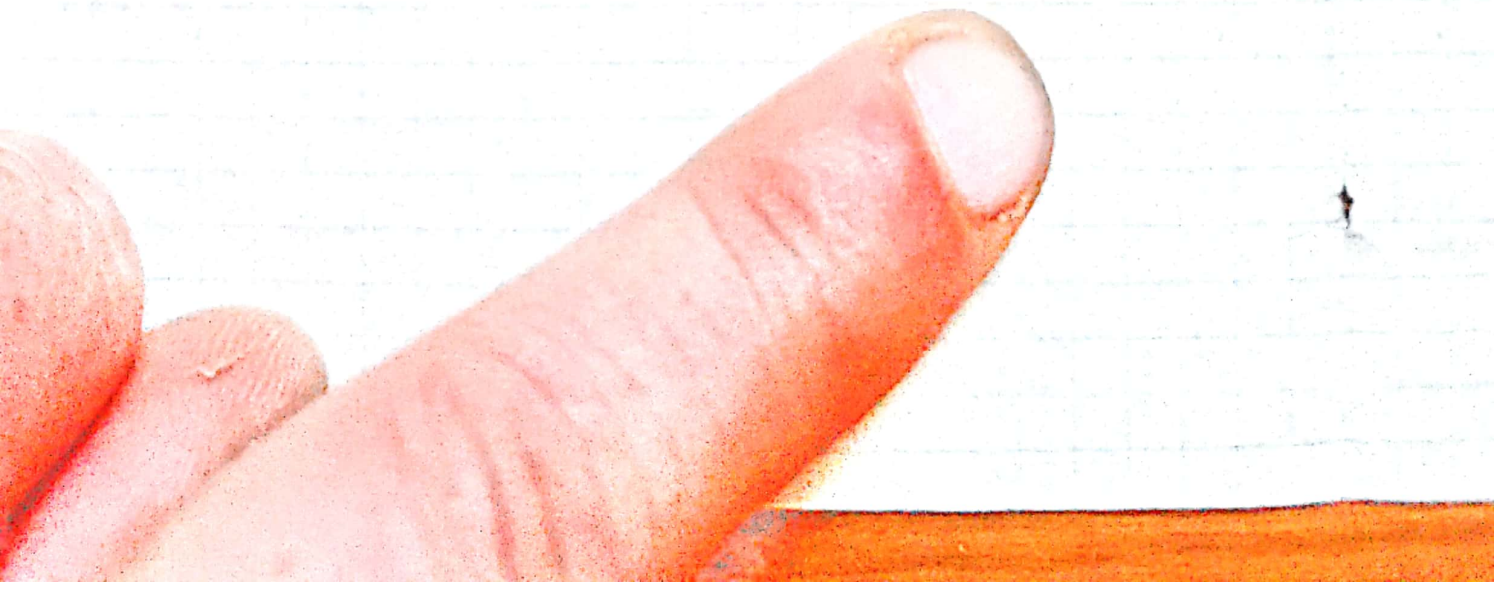
Sînt sigură că o să-ți faci o impresie și mai rea despre mine cînd vei vedea această scrisoare pe care sînt sigură că n-o așteptai și de care și eu îmi dau seama că n-ar mai avea nici un rost. Să ți-o scriu, dar totuși ți-o scriu ca să te lămurește în privința unui lucru care pt. mine are o însemnătate foarte mare. Ghiță să știi că nu vreau să te las cu impresia pe care ți-ai făcut-o cînd ne-am întîlnit ultima oară. De ce? - Nu vreau să-ți pui această întrebare ci să te gîndești și să-ți dai seama că eu ~~tin~~ am ținut și țin și în prezent la tine pt. că te-am iubit cu adevărat și te-am dorit mereu. Eu nu pot să știu dacă tu ai ținut la mine

sau nu pt. că nu am avut timp să-mi dau seama pt. că noi ne-am întîlnit foarte rar ceea ce m-a făcut să sper mai mult. Te-am iubit în tăcere în lipsa ta și te iubesc și acuma pt. că nu am mai întîlnit o iubire care să mă facă să te uit ~~pe fine~~.

Ai spus că dacă vei mai veni în Iași îmi vei da un telefon și ne vom întîlni dar tu nu ai dat deși știu de la verișoara ta că ai mai fost în Iași. Știu că ai fost plecat în Timișoara și că ai stat vreo lună de zile acolo dar te-ai întors și acum lucrezi la Vaslui.

După toate cele auzite am ajun la mai multe concluzii în privința ta —

— ești un ușuratic, un afemeiat, încrezut, un golan și multe alte calități pe care ți le știi

Despre mine știu ce impresie ți-ai făcut, dar să știi „domnule" că chiar dacă nu se întîmpla ceeca ce s-a întîmplat tot nu aveam să-ți fac plăcerile tale.

Oricum părinții mei nici nu cred că ar vrea să audă te ține nici măcar că-ni ~~ești~~ prieten (din cauza numeroaselor calități pe care le ai), astă cred că o știi.